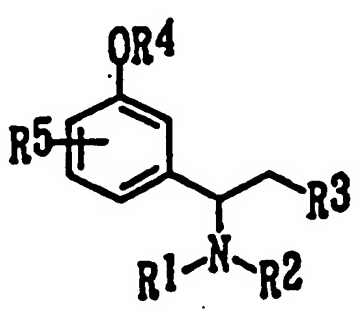


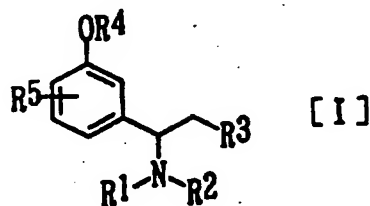


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07C 215/50, 217/70, 217/48,</b> <b>237/30, 229/38, 323/32, 225/16,</b> <b>219/28, C07D 295/18, 307/88,</b> <b>215/12, A61K 31/135, 31/34, 31/47</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO96/22276</b>  <b>(43) 国際公開日</b> <b>1996年7月25日(25.07.96)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> <b>PCT/JP96/00086</b> <b>(22) 国際出願日</b> <b>1996年1月19日(19.01.96)</b>  <b>(30) 優先権データ</b> <b>特願平7/7670</b> <b>1995年1月20日(20.01.95)</b> <b>JP</b>  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> <b>日本新薬株式会社</b> <b>(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP]</b> <b>〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地</b> <b>Kyoto, (JP)</b> <b>(72) 発明者：および</b> <b>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)</b> <b>村瀬正雄(MURASE, Masao)[JP/JP]</b> <b>〒525 滋賀県草津市野村六丁目5-1 Shiga, (JP)</b> <b>浜田孝三(HAMADA, Kozo)[JP/JP]</b> <b>〒524 滋賀県守山市守山町885-4 コスモ守山802 Shiga, (JP)</b> <b>浅木哲夫(ASAKI, Tetsuo)[JP/JP]</b> <b>〒611 京都府宇治市横島町月夜6-1</b> <b>朝日プラザ宇治721 Kyoto, (JP)</b>		<b>(81) 指定国</b> <b>AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, UA, US,</b> <b>VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT,</b> <b>LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AZ, BY, KG, KZ, RU,</b> <b>TJ, TM) .</b>  <b>添付公開書類</b> <b>国際調査報告</b> <b>請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</b>
<b>(54) Title : ETHYLAMINE DERIVATIVES AND DRUGS</b>  <b>(54) 発明の名称 エチルアミン誘導体及び医薬</b>  <b>(57) Abstract</b> <p>A compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof or its hydrate, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently alkyl or alkenyl; R<sup>3</sup> is optionally substituted aryl or an optionally substituted aromatic heterocyclic group having at least one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur in the aromatic heterocycle; R<sup>4</sup> is hydrogen, acyl, alkoxycarbonyl or optionally mono- or di-alkyl substituted carbamoyl; and R<sup>5</sup> is hydrogen, halogeno or alkyl.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <b>(I)</b> </div>		

(57) 要約

本発明は、次の式〔I〕



で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はその水和物に関する。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は、同一又は異なって、アルキル基又はアルケニル基を表す。 $R^3$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。かかる芳香族複素環基は、窒素、酸素又は硫黄からなるグループから選択されたヘテロ原子を一つ以上含む。 $R^4$  は、水素、アシル、アルコキシカルボニル、又は一個若しくは二個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルを表す。 $R^5$  は、水素、ハロゲン又はアルキルを表す。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LR	レソト	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	RU	ロシア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バハマ	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GU	グアム	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	HN	ホンジュラス	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国			NO	ノルウェー	VN	ベトナム
				NZ	ニュージーランド		

## 明 細

## エチルアミン誘導体及び医薬

## 技 術 分 野

本発明は、 $\delta$ -オピオイド受容体アゴニスト作用を有し、医薬として有用なエチルアミン誘導体に関する。

## 背 景 技 術

オピオイドは、モルヒネ様の薬理作用を有し、オピオイド受容体に結合する物質を言う。オピオイド受容体は、三つのサブタイプ ( $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ ) に分類され、異なった受容体サブタイプを介して炎症や免疫、血圧、脳保護等に関与している。例えば、 $\mu$ オピオイド受容体アゴニストは鎮痛作用が強いが依存性がある。 $\mu$ オピオイド受容体アゴニストは免疫の抑制に関与することも知られている。 $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストは鎮痛作用があるが依存性が少なく、鎮痛薬として開発されている。また、 $\delta$ オピオイド受容体アゴニストは、鎮痛作用の他に免疫の増進に関与することが知られている。さらに $\mu$ オピオイド受容体と $\delta$ オピオイド受容体が中枢での排尿コントロールに関与するという報告もある。

$\delta$ オピオイド受容体に選択性の高いペプチド性アゴニストの代表例として、DPDPE が知られているが、静注や経口投与しても体内で分解されるために現在は、試薬として用いられているだけである。

$\delta$ オピオイド受容体に選択性の高い非ペプチド性アゴニストとしては4環性のSB 205607、TAN-67、ジフェニルメチルピペラジニン誘導体のBW373-U86 やSNC 80等が知られているだけである。

一方、本発明化合物に類似する化合物としては、筋肉痛治療剤の

塩酸レフェタミン ((-)-N,N-ジメチル-1,2-ジフェニルエチルアミン塩酸塩) が知られている (特公昭36-24083号参照)。しかし、この化合物は、エチルアミンの1位に置換されているフェニル基が無置換である。この薬物の薬理学的性質は、局所麻酔作用と自律神経系に対する作用を主とするものである。

さらにエチルアミンの1位がカテコールやレゾルシノールで置換されたエチルアミン誘導体やエチルアミンのアミン部分が無置換であるか、又は一方のみがアルキルで置換されている化合物は多数知られている (Chem. Abs. 109:128510; 104:148472; 93:95018; 92:22365; 91:20149; 90:48234; 87:84784; 85:56544; 85:185; 84:180286; 83:43011; 82:92943 等参照)。例えば、エチルアミンの1位がカテコールやレゾルシノールで置換されたエチルアミン誘導体は、医薬品製造のための中間体又はアドレナリン作動薬等として知られている。その中でアミン部分の一方がアルキルで置換されている3-[1-(アルキルアミノ)-2-フェネチル] カテコール誘導体 (CA 92:22365; 91:20149; 85:56544, 85:185; 83:43011 等) や3-[1-(アルキルアミノ)-2-フェネチル] レゾルシノール誘導体 (CA 85:56544等) は、アドレナリン作動作用、心臓の変力作用、脂質分解作用を有することが報告されている。一方、アミン部分が無置換でエチルアミンの1位が3-ヒドロキシフェニル基で置換されている3-(1-アミノ-2-フェネチル) フェノールは、鎮痛作用等を有する医薬品製造のための中間体として知られている (CA 104:148472; 93:95018; 87:84784; 84:180286)。しかし、エチルアミンの1位のフェニルの3位がヒドロキシ若しくはそれより誘導されたアシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ若しくはカルバモイルオキシ

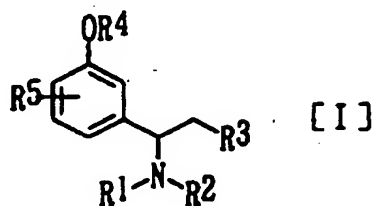
で置換されていて、且つ同時にアミン部分がアルキル又はアルケニルで置換されているエチルアミン誘導体は全く知られていない。

### 発 明 の 開 示

本発明の目的は、新規な構造を有し、毒性が低く、 $\delta$ オピオイド受容体に選択性の高い $\delta$ -オピオイド受容体アゴニスト作用を有する優れた化合物を提供することにあった。

本発明者らは、上記目的を達成するために、新規な構造を有する種々の化合物を合成し、検討する過程において下記の一般式〔I〕で表される化合物が、優れた $\delta$ -オピオイド受容体アゴニスト作用を有し、毒性が低いことを見だし、本発明を完成した。

従って、本発明は、次の一般式〔I〕



で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物に関する。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は、同一又は異なって、アルキル基又はアルケニル基を表す。 $R^3$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。かかる芳香族複素環基は、窒素、酸素又は硫黄からなるグループから選択されたヘテロ原子を一つ以上含む。 $R^4$  は、水素、アシル、アルコキシカルボニル、又は一個若しくは二個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルを表す。 $R^5$  は、水素、ハロゲン又はアルキルを表す。

本発明化合物の化学構造上の特徴は、エチルアミンの1位のフェ

ニルの3位がヒドロキシ又はそれより誘導されたアシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ若しくはカルバモイルオキシで置換されていて且つ同時にアミン部分が同一又は異なるアルキル又はアルケニルで置換されている点にある。

以下に、本発明を詳述する。

本発明におけるアルキルとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等を挙げることができる。なかでも炭素数1～4のものが好ましい。

アルケニルとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のもの、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、2-ブテニル、3-ブテニル等を挙げることができる。なかでも炭素数2～4のものが好ましい。

アリールとしては、炭素数6～12のもの、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル等を挙げることができる。

芳香族複素環基としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなるグループから選択されるヘテロ原子を1個以上含む5～6員環又はその縮合環などで炭素原子に結合手を有するものを用いることができる。芳香族複素環基の具体例としては、例えば、3-若しくは4-ピリジル、2-、3-若しくは6-ベンゾフラニル、2-、3-若しくは6-キノリル、又は5-若しくは6-ベンゾチエニル等を挙げることができる。

かかるアリール基又は芳香族複素環は任意の位置に同一又は異なる1個以上の置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、

ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、トリフルオロアルキル、アシル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ハロゲンで置換されていてもよいアルコキシカルボニル、又は、アルキル、アラルキル及びアルコキシからなる群から選択される一個又は同一若しくは異なった二個の置換基により置換されていてもよいカルバモイル若しくはスルファモイル等を挙げることができる。これらの置換基又は置換基中に含まれるアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、トリフルオロアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルキル、ハロゲンは、前記したものを挙げることができる。

アルコキシとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等を挙げることができる。

アリールオキシのアリールとしては、上記のものを挙げることができる。

アルキルチオとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキルのアルキルとしては、前記のものを挙げることができる。その具体例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル等を挙げることができる。

アルコキシアルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素の総数が

2～8のもの、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシエチル、メトキシブチル等を挙げることができる。

トリフルオロアルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルを挙げることができる。

アシルとしては、例えば、ホルミル、アルカノイル、置換されていてもよいアロイル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニルを挙げることができる。アルカノイルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～5のもの、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等を挙げることができる。アロイルとしては、炭素数7～11のもの、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等を挙げることができる。かかるアロイルは、アミノ、アルコキシ、ハロゲン又はアシロキシで置換されていてもよい。アラルキルカルボニルのアラルキルとしては、前記したものを挙げることができる。アルケニルカルボニルのアルケニルとしては、前記したものを挙げることができる。

アルコキシカルボニルのアルコキシとしては、前記したものを挙げることができる。

アラルキルとしては、炭素数7～10のもの、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を挙げることができる。

ハロゲンとしては、塩素、フッ素、臭素、ヨ素を挙げることができる。

$R^1$ 、 $R^2$ としては、炭素数1～4のアルキルが好ましく、特に

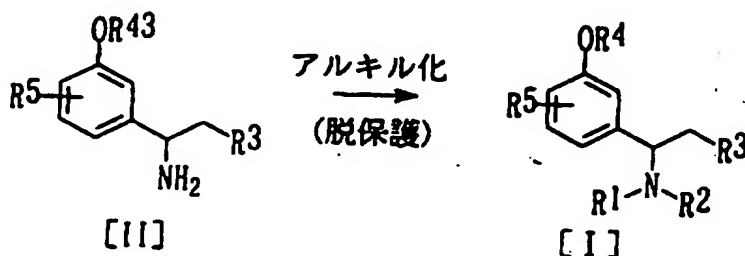


メチルが好ましい。R<sup>3</sup>としては、置換されたアリールが好ましい。特にアルコキシ、アルコキシアルキル、アシル、アルコキシカルボニル又はフッ素で置換されていてもよいナフタリルで置換されたアリールが好ましい。R<sup>4</sup>としては、水素が好ましい。本発明化合物の活性本体は、R<sup>4</sup>が水素のものであり、持続性を高めるためにプロドラッグとしたものがより好ましい。特にR<sup>4</sup>としてアシル、アルコキシカルボニル、又は一個若しくは二個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルが好ましい。

本発明に含まれる化合物〔I〕の塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩又は酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。置換基としてカルボキシ基を有する場合の塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム等の金属塩を挙げることができる。

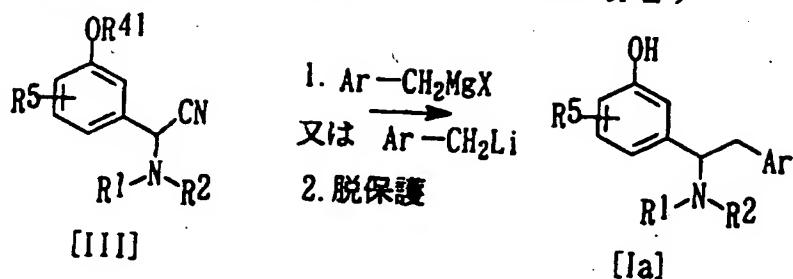
本発明に係る式〔I〕で表される化合物は、例えば、次の方法によって製造することができる。

#### A 法



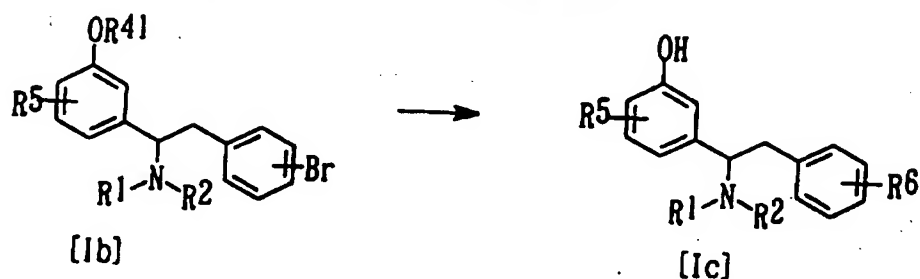
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、前記と同義。R<sup>4'</sup>は、R<sup>4</sup>又は水酸基の保護基を表す。)

B法 ( $R^3$  が置換されていてもよいアリールの場合)



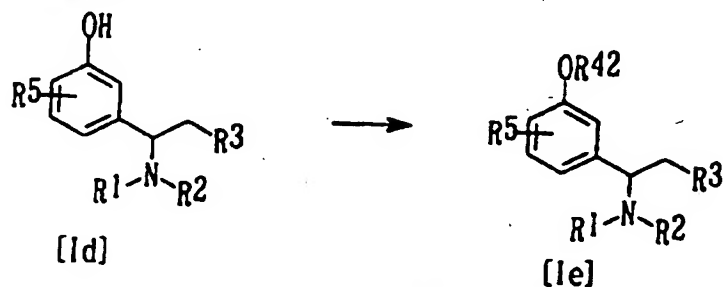
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  は前記と同義。 $R^{41}$  は水酸基の保護基、 $\text{Ar}$  は置換されていてもよいアリール、 $X$  はハロゲンを表す。)

C法 ( $R^3$  が  $R^6$  で置換されたアリールの場合)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{41}$ 、 $X$  は前記と同義。 $R^6$  はアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニルを表す。)

D法 (式(I)において $R^4$  がアシル、アルコキシカルボニル又はカルバモイルの場合)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  は前記と同義。 $R^{42}$  はアシル、アルコキシカルボニル、又はカルバモイルを表す。)

以下に $R^1$ 、 $R^2$  がアルキルの場合の製法を詳細に説明する。

#### A法

化合物(I I) をアルキル化反応に付し、必要により次いで保護

基を脱離することにより化合物〔I〕を製造することができる。

化合物〔II〕のアルキル化反応は、化合物〔II〕と $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキルに対応するアルデヒド（例えば、メチルの場合にはホルムアルデヒド、エチルの場合にはアセトアルデヒド）を還元的に反応させるか、又は $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基に対応するアルキル化剤と反応させることにより行われる。

アルデヒドによる化合物〔II〕の還元的アルキル化には、還元剤を用いる方法、接触還元による方法等が用いられる。

還元剤を用いるアルキル化は、通常、溶媒中、所望により酸（例、ギ酸や酢酸のような有機酸、塩酸、臭化水素酸のような無機酸）の存在下、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われる。還元剤としては、例えば、水素化ほう素ナトリウム、水素化シアノほう素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ほう素リチウム、水素化シアノほう素リチウムなどの金属水素化合物やジボランを用いることができる。溶媒は用いる還元剤によって異なるが、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル等を用いることができる。アルデヒド及び還元剤の使用量は、化合物〔II〕1モルに対し、通常、約0.5～10モル使用する。反応時間は、原料や使用する還元剤、溶媒の種類により異なるが、通常0.5～24時間が適当である。

接触還元による方法では、通常、溶媒中、常圧又は加圧下に $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。溶媒としてはメタノールやエタノール等のアルコール類、酢酸等のカルボン酸、酢酸エチル等のエステル類、ジオキサンやテトラヒドロフラン等のエーテル類又は水を用いることができる。触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金

等を用いることができる。触媒は、化合物〔I I〕 1モルに対し、0.1 ~ 0.2モル用いる。反応時間は、原料や使用する触媒、溶媒の種類により異なるが、通常 0.5~48時間が適当である。

また、 $R^1$ 、 $R^2$  が共にメチルである化合物は、化合物〔I I〕 1モルに対し、2~5モルのホルムアルデヒド及びギ酸を用い、数十分~数時間、50~100℃に加熱することによっても製造することができる。

アルキル化剤によるアルキル化は、通常、溶媒中、約 0 ~ 100℃で行われる。アルキル化剤としては、前記アルキル基に対応するハロゲン化アルキル、ジアルキル硫酸等が用いられる。ハロゲン化アルキルのハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。これらのアルキル化剤の使用量は、用いるアルキル化剤によって異なるが、化合物〔I I〕 1モルに対し、通常、約 2 ~ 2.5 モルである。必要により生成する酸を捕捉するために塩基（例、トリエチルアミンのような三級アミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基）の存在下、反応を行う。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒を用いることができる。反応時間は、原料や使用するアルキル化剤、溶媒の種類により異なるが、通常30分~24時間が適当である。

上記アルキル化反応において、使用する還元剤やアルキル化剤の

種類、反応条件によっては、化合物〔ⅠⅠ〕のアミノ基に一個のアルキル基しか導入されない場合がある。この場合は、アルキル基が二個導入された化合物〔Ⅰ〕を製造するためには、前記した還元的アルキル化をさらに行うか、又はアルキル化剤と再度反応させる。

アミン部分がモノ置換されている化合物（式〔ⅠⅠ〕）において  $R^1$  又は  $R^2$  のいずれか一方がアルキルで、他方が水素）を出発原料として用いることもできる。

水酸基の脱保護反応は、自体公知の方法により行うことができる  
B 法

シアン誘導体〔ⅠⅠⅠ〕にグリニヤール試薬又はリチウム化合物を反応させ次いで保護基を脱離することにより〔Ⅰa〕（式〔Ⅰ〕において  $R^3$  が置換されていてもよいアリール、 $R^4$  が水素である化合物）を製造することができる。

グリニヤール試薬又はリチウム化合物は、通常の方法により容易に製造することができる。反応は、反応に不活性な溶媒中で  $-78^{\circ}\text{C}$   $\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応溶媒としては、無水のテトラヒドロフラン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シメトキシエタン等のエーテル類が最も好ましい。他にエチレングリコールジメチルエーテル等のグリム類、ベンゼン、トルエン、キシレン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類も使用することができる。これらの溶媒は混合して用いることもできる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類により異なるが、通常 0.5 $\sim$ 24時間が適当である。グリニヤール試薬やリチウム化合物は、通常、シアン誘導体〔ⅠⅠⅠ〕 1 モルに対し、等モル以上、好ましくは 1 $\sim$ 3 モル使用

する。

水酸基の脱保護反応は、自体公知の方法で行うことができる。

### C 法

化合物 (I b) (式 (I) において  $R^3$  がモノプロモアリアル基) に  $n$ -ブチルリチウムを反応させ、ハロゲン-金属交換反応により生成したリチオ体に、求電子試薬を反応させ、次いで保護基を脱離することによっても、化合物 (I c) (式 (I) において  $R^3$  がアルキル又はアリアルで置換されたアリアル基、 $R^4$  が水素) を合成することができる。反応は、反応に不活性な溶媒中で  $-78^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-78^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応溶媒としては、無水のテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類が好ましい。求電子試薬としては、エチレンオキシド、ホルムアルデヒド、アルキルアルデヒド、ジアルキルケトン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、酸ハライド、二酸化炭素、クロロギ酸エステル、硝酸エステル、クロトリアルキルシラン、二酸化硫黄、ハロゲン、ジアルキル硫酸などが挙げられる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常  $0.5 \sim 24$  時間が適当である。 $n$ -ブチルリチウムは、通常、化合物 (I b) に対して等モル以上、好ましくは  $1.0 \sim 1.2$  モル使用する。また、求電子試薬は、通常、化合物 (I b) に対して等モル以上、好ましくは  $1 \sim 2$  モル使用する。

水酸基の脱保護反応は、自体公知の方法で行うことができる。

上記 A ~ C 法において、水酸基 ( $R^4$  が水素) やアミノ基 ( $R^1$ 、 $R^2$  が水素) は、必要により、通常用いられる保護基で保護し、上記反応に付した後、自体公知の方法で保護基を脱離することができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル、ベンジルオキシカ

ルボニル、トリフルオロアセチル等を用いることができる。水酸基の保護基としては、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、*t*-ブチル、ベンジル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル等を用いることができる。ベンジル基で水酸基を保護した場合、接触還元の際、同時に脱ベンジル化を受け、遊離の水酸基となる。

#### D 法

フェノール誘導体〔I d〕（式〔I〕においてR' が水素）を水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下、酸ハライド、酸無水物、カルバミン酸ハライドなどと反応させるか、DCC(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、WSC(水溶性カルボジイミド/ 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド)などの縮合剤存在下、カルボン酸、カルバミン酸などと反応させることにより、化合物〔I e〕を製造できる。反応は、無水のテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムなどの溶媒中で行われる。反応は、 $-40^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常 0.5~24時間が適当である。水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基や DCC、WSC などの縮合剤はフェノール誘導体〔I d〕に対して等モル以上、好ましくは 1.1~1.2 モル使用する。酸ハライド、酸無水物、カルバミン酸ハライド、カルボン酸、カルバミド酸などはフェノール誘導体〔I d〕に対して等モル以上、好ましくは 1~2 モル使用する。

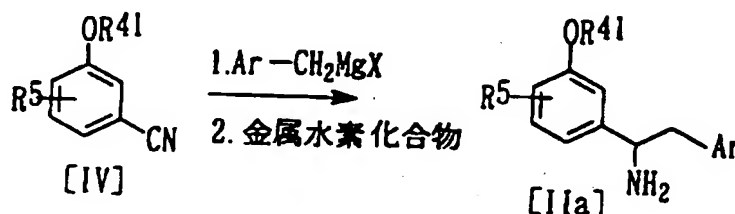
また、R'<sup>12</sup>がカルバモイルの場合、〔I e〕はイソシアナートにフェノール誘導体〔I d〕を付加させることによっても合成できる。

反応はトルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中又は無溶媒で行われる。反応は、0℃～150℃で行われる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常 0.5～24時間が適当である。酸や塩基、あるいは塩化第一銅(CuCl)を触媒として使用することもある。イソシアナートはフェノール誘導体〔I e〕に対して等モル以上、好ましくは 1.0～1.2 モル使用する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> がアルケニルの場合も上述のアルキル化の方法と同様にして化合物〔I〕を製造することができる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> が異なる場合も上述のアルキル化の方法を適宜組み合わせ〔I〕を製造することができる。

出発原料の〔I I〕及び〔I I I〕は、参考例として後述するが以下のようにして製造することができる。

#### 出発原料の〔I I〕の製造



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>41</sup>、Ar、Xは前記と同義。)

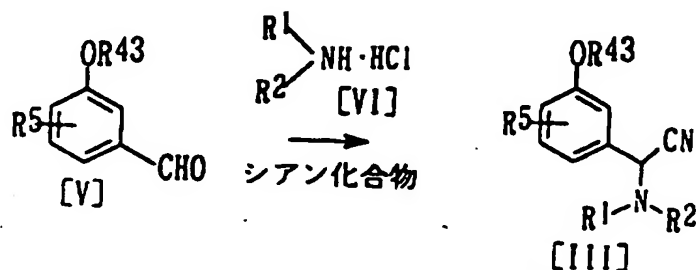
ベンゾニトリル誘導体〔I V〕にグリニヤール試薬または有機リチウム試薬を付加し、さらに付加体を還元することにより化合物〔I I a〕(式〔I I〕においてR<sup>2</sup>が置換されていてもよいアリール、R<sup>42</sup>がR<sup>41</sup>(水酸基の保護基))を製造することができる。

(第一工程) ベンゾニトリル誘導体〔I V〕へのグリニヤール試薬または有機リチウム試薬の付加反応は反応に不活性な溶媒中で、-



78～100 °C、好ましくは－78°C～50°Cで行われる。反応溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類が最も好ましい。他にエチレングリコールジメチルエーテルなどのグリム類、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ペンタン、n-ヘキサン、石油エーテルなどの炭化水素類も使用することができる。これらの溶媒は混合して用いることもできる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常0.5～10時間が適当である。グリニヤール試薬や有機リチウム試薬は通常、ベンゾニトリル誘導体〔I V〕1モルに対し等モル以上、好ましくは1～10モル使用する（第二工程）引き続いて付加体を還元剤の存在下、－78°C～100 °Cで還元する。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウムなどの金属水素化合物を用いることができる。還元剤の使用量は化合物〔I V〕1モルに対し通常、0.5～10モル、好ましくは1～5モル使用する。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常0.5～24時間が適当である。

#### 出発原料〔I I I〕の製造

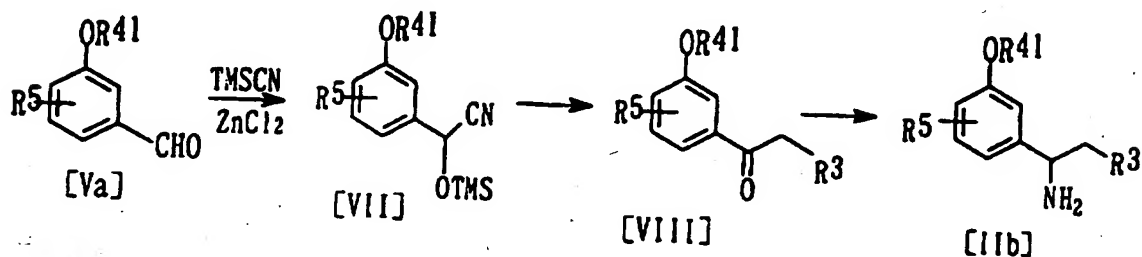


（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、前記と同義。）

ベンズアルデヒド誘導体〔V〕にアミノ化合物〔VI〕存在下、シアン化合物と反応させることにより化合物〔I I I〕を製造する

ことができる。アミノ化合物は遊離塩基または酸付加塩の形のものを用い、化合物〔V〕 1モルに対し、1～10モル使用する。シアン化合物としては、例えばシアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化水素、シアン化銅(I)、アセトンシアンヒドリンなどを用い、化合物〔V〕 1モルに対し、1～10モル使用する。反応溶媒としては、水やメタノール、エタノール等のアルコール類、他にジオキサン、ピリジン、トルエン、ベンゼン、酢酸エチル、エーテルなどの溶媒も使用することができる。これらの溶媒を混合して使用することもできる。反応は原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃で行われ、反応時間は1～24時間が適当である。

出発原料は、以下の方法でも製造できる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>41</sup>は、前記と同義。TMSはトリメチルシリルを表す)

(第一工程) アルゴン気流下、ベンズアルデヒド誘導体〔V a〕にヨウ化亜鉛存在下、トリメチルシリルニトリルを反応させると付加体〔V I I〕が得られる。ヨウ化亜鉛は、化合物〔V a〕 1モルに対し、触媒の0.01～0.1モル使用する。トリメチルシリルニトリルは、化合物〔V a〕 1モルに対し、1～3モル使用する。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエンや無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエ

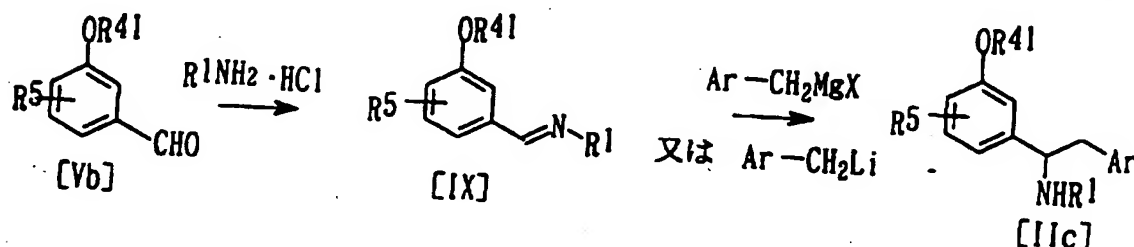
タンなどのエーテル類などの溶媒を使用することができる。これらの溶媒を混合して使用することもできる。反応は原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃で行われ、反応時間は0.5～24時間が適当である。

(第二工程) 次いで、付加体〔V I I〕をリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基で処理し、ベンジルハライド誘導体と反応させた後、酸で加水分解することにより、ベンジルフエニルケトン誘導体〔V I I I〕が得られる。この反応は、-78℃～100℃、好ましくは-78℃～50℃において、反応に不活性な溶媒中で行われる。反応溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シメトキシエタンなどのエーテル類が最も好ましい。これらの溶媒は、混合して用いることもできる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常0.5～24時間が適当である。リチウムジイソプロピルアミド等の塩基は、付加体〔V I I〕1モルに対し、1～5モル、好ましくは1～2モル使用する。ベンジルハライド誘導体は付加体〔V I I〕1モルに対し、1～10モル、好ましくは1～3モル使用する。酸による加水分解は、5～10%の塩酸を過剰量用いて行う。

(第三工程) ベンジルフエニルケトン誘導体〔V I I I〕にアミン類を付加させ、還元反応に付することにより化合物〔I I b〕を製造することができる。ベンジルフエニルケトン誘導体〔V I I I〕へのアミン類の付加反応は、反応に不活性な溶媒中で、0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃で行われる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールなどのアルコール類が最も好ましい。これらの溶媒は混合して用

いることもできる。アミン類としては、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム等を用いることができる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常0.5～24時間が適当である。アミン類は通常、ベンシルフェニルケトン誘導体〔VII〕1モルに対し等モル以上、好ましくは1～10モル使用する。付加体の還元反応は、還元剤の存在下、上述の付加反応と同様の溶媒中、20℃～150℃で行われる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウムなどの金属水素化合物を用いることができる。還元剤の使用量は化合物〔VII〕1モルに対し通常、0.5～10モル、好ましくは1～5モル使用する。反応時間は原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常0.5～24時間が適当である。

$R^1$  がアリールである出発原料は、以下の方法でも製造できる。



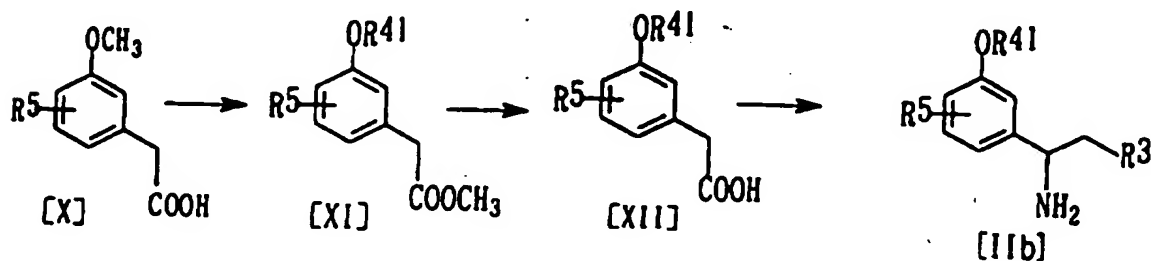
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Arは、前記と同義)

(第一工程) ベンズアルデヒド誘導体〔Va〕に、アミン類の遊離塩基または酸付加塩の形のを付加させ、イミン誘導体〔IX〕を製造することができる。アミン類の遊離塩基または酸付加塩の形のは、ベンズアルデヒド誘導体〔Va〕1モルに対し、1～10モル使用する。反応溶媒としては、水やメタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどを使

用することができる。これらの溶媒を混合して使用することもできる。反応は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃で行われ、反応時間は0.5～24時間が適当である。

(第二工程) 次いで、イミン誘導体〔IX〕にグリニヤール試薬または有機リチウム試薬を付加させることにより化合物〔IIc〕を製造することができる。イミン誘導体〔IX〕へのグリニヤール試薬または有機リチウム試薬の付加反応は反応に不活性な溶媒中で、-78℃～100℃、好ましくは-78℃～50℃で行われる。反応溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類が最も好ましい。他にエチレングリコールジメチルエーテルなどのグリム類、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ペンタン、n-ヘキサン、石油エーテルなどの炭化水素類も使用することができる。これらの溶媒は混合して用いることもできる。反応時間は、原料や使用する溶媒の種類によって異なるが、通常0.5～10時間が適当である。グリニヤール試薬や有機リチウム試薬は通常、ベンズアルデヒド誘導体〔Vb〕1モルに対し等モル以上、好ましくは1～10モル使用する。

化合物〔IIb〕(式〔II〕)においてR<sup>43</sup>がR<sup>41</sup>(水酸基の保護基)である出発原料は以下の方法でも製造できる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{1'}$ は前記と同義。)

(第一工程) フェニル酢酸誘導体〔X〕は、アルコールとの脱水反応等によりエステル化させ、次いでフェノール性水酸基を保護することにより化合物〔XI〕へ導くことができる。保護基としては、ベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチルなどを用いるのが適当である。

(第二工程) 化合物〔XI〕はN. Petraganani らの方法[Synthesis, 521(1982)]に従い、エステルの $\alpha$ 位に置換基を導入した後、通常のアルカリ加水分解によってカルボン酸誘導体〔XII〕へと導くことができる。

(第三工程) カルボン酸誘導体〔XII〕は、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジフェニルリン酸アシドと反応させ、イソシアナート誘導体へと変換する。反応は、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、還流下、1～24時間反応させるのが好ましい。塩基とジフェニルリン酸アシドの使用量は、用いる原料によって異なるが、化合物〔XII〕1モルに対し、1～1.5モルが適当である。次いで、M. E. Dugganらの方法[Synthesis, 131(1989)]により、ベンジルアルコールを付加させる。このベンジルオキシカルボニル基は通常のアシル還元剤に付し、〔IIc〕へと導くことができる。

化合物〔I〕は、不斉炭素を有し、光学異性体が存在するが、各異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に包含される。通常はラセミ体で得られる。これらのラセミ体はそのままでも薬理活性を有するが、所望によりそれぞれの異性体に分割することができる。例えば、異性体混合物を公知の光学分割法、例えば、光学活性なカルボン酸(例、(+)-又は(-)-酒石酸、(+)-又は(-)-リンゴ酸等)又

は光学活性なスルホン酸（例、(+)-ショウノウスルホン酸等）との塩を生成させ、分別結晶する方法、光学活性カラムを用いて物理的に分離する方法等によって分離することができる。また、光学活性な原料化合物〔I I〕、〔I I I〕、〔I b〕又は〔I d〕（S配置又はR配置）を用いることにより、対応する異性体〔I〕を得ることができる。

本発明化合物〔I〕は、公知の方法により、前記した塩を形成させることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の塩酸塩は、本発明化合物〔I〕を塩化水素のアルコール又は酢酸エチル溶液に溶解することにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕の中、カルボキシを有する化合物は、公知の方法により塩を形成させることができる。塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等を挙げることができる。例えば、本発明化合物〔I〕のアルカリ金属塩は、カルボキシを有する本発明化合物〔I〕に、好ましくは、アルコール系溶媒中で1当量の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等を加えることにより得ることができる。本発明化合物〔I〕のアルカリ土類金属塩は、前記方法により製造したアルカリ金属塩を水、メタノール、エタノール又はその混合溶媒に溶解し、1当量の塩化カルシウム等を加えることにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕又はその塩の溶媒和物（水和物も含む）も本発明に含まれる。溶媒和物は、通常、対応する溶媒又は対応する溶媒を含む適当な混合溶媒から被溶媒和物を再結晶することにより得ることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の水和物は、本発明

化合物〔I〕を含水アルコールから再結晶することにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕は、結晶多形をとる場合がある。その結晶多形も本発明に含まれる。

このようにして製造される目的化合物〔I〕は、それ自体公知の手段により、遊離塩基の形、酸付加塩の形又は金属塩の形で、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明化合物は、後記するように $\delta$ -オピオイド受容体アゴニスト作用を有するので、依存性や呼吸抑制又は便秘等の副作用が少ない医薬品、例えば、鎮痛薬、免疫賦活薬、抗エイズ薬、頻尿・尿失禁治療薬等として用いることができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.1%～99.5%、好ましくは0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が特に好ましい。

医薬としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、経口投与の場合、1



日あたり、 $0.1\mu\text{g} \sim 100\text{mg}$ /ヒトの範囲、好ましくは、 $500\mu\text{g} \sim 30\text{mg}$ /ヒトの範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～3回に分割して投与することもできる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにするにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改 することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセ

リン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィンなど）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いる。他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまた

その一定量が薬物の一定量を含むるように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方は、マイクロカプセル化してもよい。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらしこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。更に安定剤、保存剤、乳化剤等を併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール、登録商標）、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤等を用いることによって行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明化合物の製造に関する参考例、実施例及び代表的化合物の試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明する。なお、比旋光度は20℃で測定した。

参考例 1

(±)-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン

(1) 3-(メトキシメトキシ) ベンゾニトリル

3-シアノフェノール 5.0g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 14.6mlをジクロロメタン 50ml に溶解し、氷冷下、ジクロロメタン 10mlに 4.8mlのクロロメチルメチルエーテルを溶解した溶液を滴下し、室温にて1時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで抽出して水、10% 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を減圧蒸留し、無色油状物の目的化合物 6.38g(93%)を得た。bp. 110-113 °C/5mmHg

(2) (±)-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン

4-メトキシベンジルクロリド 18.8g、マグネシウム2.92g、乾燥テトラヒドロフラン 100mlより調製したグリニヤール試薬を、アルゴン気流下、室温撹拌し、3-(メトキシメトキシ) ベンゾニトリル 16.3gの乾燥テトラヒドロフラン70ml溶液を滴下後、50℃に加熱して1時間撹拌した。室温まで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム 4.55gを5回に分けて加え、一夜撹拌を続けた。反応液に氷水を加えてエーテル抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物の目的化合物 13.9gを得

た

## 参考例 2

### (±)-2-ジメチルアミノ-2-[3-(メトキシメトキシ) フェニル] アセトニトリル

3-(メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド 5.0g、ジメチルアミン塩酸塩 2.57g、水 10ml の混合物を室温にて攪拌し、シアン化カリウム 2.15g の水溶液 16ml を滴下した後、80℃ に加熱して 2 時間攪拌を続けた。冷後、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して目的化合物 5.56g (84%) を橙色油状物として得た。

## 参考例 3

### 1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(2-ナフチル) エチルアミン

(1) 3-(メトキシメトキシ) フェニル 2-ナフチルメチル ケトン  
アルゴン気流下 3-(メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド 26.6g の乾燥ベンゼン溶液 160ml にヨウ化亜鉛 0.8g を加え、15 分間攪拌した。95% トリメチルシリルニトリル 18.4g を一気に加え、1.5 時間攪拌した。反応液にエーテル 50ml を加えてうすめた後、水 100ml にあけてエーテル層を分取した。エーテル層を水洗し (75ml x 2)、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色油状物質の乾燥テトラヒドロフラン (THF) 溶液 80ml を、予めドライアイス-アセトン浴にて -78℃ に冷却しておいたリチウムジイソプロピルアミドの 2.0M THF 溶液 88ml と乾燥 THF 80ml の混合液の中に、攪拌下 30 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。2-クロロメチルナフタレン 31.1g の乾燥 THF 溶液 80ml を反応液の温度が -55℃ 以上にな

らないようにゆっくり滴下し、1 時間攪拌後ドライアイス-アセトン浴をはずして、2 時間攪拌した。ついで反応液を 0 °C に冷却し、10% 塩酸水溶液 240ml をゆっくり加えた後、冷浴をはずして一晩攪拌した。反応終了後、有機層を分取し、水層をエーテル (60ml x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 150ml、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 150ml で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣 (黄色油状物質) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane:AcOEt=7:1) で精製し、目的化合物 45.4g (収率 93%) を黄色油状物質として得た。

(2) 1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(2-ナフチル)エチルアミン

3-(メトキシメトキシ)フェニル 2-ナフチルメチル ケトン  
19.9g のメタノール溶液 195ml にギ酸アンモニウム 41g を加え、室温攪拌下、95% シアノ水素化ほう素ナトリウム 8.6g を加えた。次いでギ酸 6.5ml を滴下し、60 °C で一晩加熱攪拌した。反応終了後、反応液を半分以下に減圧濃縮し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 100ml を加えて pH 8 として酢酸エチル (50ml x 3) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=50:1) で精製し、目的化合物 7.4g (収率 37%) を黄色油状物質として得た。

同様にして次の化合物を得た。

1. (±)-2-(4-ビフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)エチルアミン、
2. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(1-ナフチル)エチルアミン、

3. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(4-イソプロポキシフェニル) エチルアミン、
4. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) -2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミン、
5. (±)-2-(4-N,N-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
6. (±)-2-(4-カルバモイルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
7. (±)-2-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
8. (±)-2-(4-N-エチルカルバモイルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
9. (±)-2-(4-N-ベンジルカルバモイルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
10. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) -2-(4-フェネチルカルバモイルフェニル) エチルアミン、
11. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) -2-(4-ピロリジノカルボニルフェニル) エチルアミン、
12. (±)-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
13. (±)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
14. (±)-2-(4-イソプロポキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
15. (±)-2-[4-(2-フルオロエトキシカルボニル) フェニル]-1-(3

- メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、
16. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-[4-(2,2,2-トリ  
フルオロエトキシカルボニル) フェニル] エチルアミン、
17. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(フタリド-5-イ  
ル) エチルアミン、
18. (±)-2-(3-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメ  
トキシフェニル) エチルアミン、
19. (±)-2-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)-1-(3-メト  
キシメトキシフェニル) エチルアミン、
20. (±)-2-(4-シアノフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニ  
ル) エチルアミン、
21. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(4-メチルチオフ  
ェニル) エチルアミン、
22. (±)-2-(ベンゾフラン-2-イル)-1-(3-メトキシメトキシフ  
ェニル) エチルアミン、
23. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(6-メトキシ-2-  
ナフチル) エチルアミン、
24. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(2-メチルベンゾ  
フラン-5-イル) エチルアミン、
25. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(5-メトキシベン  
ゾフラン-2-イル) エチルアミン、
26. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-トリフルオロ  
メチルフェニル) エチルアミン、
27. (±)-2-(1-フルオロ-2-ナフチル)-1-(3-メトキシメトキシ  
フェニル) エチルアミン、



28. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-キノリル) エチルアミン、

29. (±)-2-(ベンゾフラン-6-イル) -1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、

30. (±)-2-(8-フルオロ-2-ナフチル) -1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、

原料となる2-クロロメチル-8-フルオロナフタレンは、以下のようにして得た。

8-アミノ-2-ナフトールをシーマン (Schiemann) 反応させ、8-フルオロ-2-ナフトールを得た。次いでピリジン溶媒中、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させ、トリフレートとした。さらにメタノールとDMSOと1,2-ジクロロエタンの混合溶液中、パラジウムジアセテート、DPPP (1,3-Bis(diphenylphosphino)propane) 及びトリエチルアミンの存在下、一酸化炭素と反応させ、8-フルオロ-2-ナフトエ酸メチルエステルとした。このものを水素化ジイソブチルアルミニウムで還元し、塩化チオニルで塩素化し、2-クロロメチル-8-フルオロナフタレンを合成した。

31. (±)-2-(4-エトキシメチルフェニル) -1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン、

原料となる4-エトキシメチルベンジルクロリドは市販の $\alpha, \alpha'$ -ジクロロ-p-キシレンをナトリウムエトキシドとエタノール溶媒中、反応させることにより合成した。

32. (±)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル) エチルアミン、

33. (±)-2-[4-(2-フルオロエトキシメチル) フェニル] -1-(3-メ

トキシメトキシフェニル) エチルアミン、

34. (±)-2-(2,4-ジクロロフェニル) -1-(3-メトキシメトキシフ  
ェニル) エチルアミン、

35. (±)-2-(3,4-ジクロロフェニル) -1-(3-メトキシメトキシフ  
ェニル) エチルアミン、

36. (±)-2-(ベンゾフラン-5-イル) -1-(3-メトキシメトキシフ  
ェニル) エチルアミン、

37. (±)-2-(4-N,N-ジメチルスルホニルフェニル) -1-(3-メトキ  
シメトキシフェニル) エチルアミン、

#### 参考例 4

N-[3-(メトキシメトキシ) ベンジリデン] メチルアミン

40% メチルアミン水溶液 6.5mlに3-(メトキシメトキシ) ベン  
ズアルデヒド 8.31gを徐々に加えた後、一夜攪拌した。反応液をエ  
ーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
溶媒を留去した。得られた残渣を減圧蒸留し、無色油状物の目的化  
合物7.49g(84%)を得た。

#### 参考例 5

1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル] -2-(4-メトキシフェニル) エ  
チルアミンの光学異性体

(1) (E)-(S)-N-[3-(メトキシメトキシ) ベンジリデン] バリノール  
の製造

3-(メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド 1.66g、S-(+)-バリノ  
ール 1.03g、ベンゼン20mlの混合物をディーン-スターク (Dean-  
Stark)トラップを取り付けて8時間加熱還流した。冷後、反応液を  
減圧留去し、黄色油状物の目的化合物2.40g(収率96%)を得た。

(2) (1'S)-N-(2'-ヒドロキシ-1'-イソプロピルエチル)-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミンの製造

(B)-(S)-N-[3-(メトキシメトキシ) ベンジリデン] バリノール  
1.25gの乾燥テトラヒドロフラン溶液15mlをアルゴン気流下、室温攪拌し、そこに、4-メトキシベンジルクロリド 3.92g、マグネシウム 0.61g、乾燥テトラヒドロフラン25mlより調製したグリニヤール試薬を徐々に加えて60℃で15時間加熱攪拌した。冷後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えてエーテルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物の目的化合物1.47g(収率79%)を得た。

(3) 1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミンの光学異性体の製造

(1'S)-N-(2'-ヒドロキシ-1'-イソプロピルエチル)-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン  
1.40gのメタノール溶液28mlに40% メチルアミン水溶液28ml、次いで、過よう素酸二水和物 2.19gの水溶液28mlを徐々に加えて30分間室温攪拌した。反応液をエーテル抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物の目的化合物0.58g(収率54%)を得た。

#### 参考例 6

1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(2-ナフチル) エチルアミンの光学異性体

(1) 3-(メトキシメトキシ) フェニル 2-ナフチルメチル ケトン  
オキシム 0-メチル エーテルの製造

0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 5.51gと酢酸ナトリウム8.98 g の水溶液60mlに、参考例 3 (1) で得た3-(メトキシメトキシ) フェニル 2-ナフチルメチル ケトン 18.38g のエタノール溶液20mlを加え、室温攪拌下、均一な溶液になるまでエタノールを加えたついで、7 時間還流した。室温まで放冷した後、反応液をエーテル 150mlでうすめ、水 100ml、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 200mlで洗浄したエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: AcOEt=20:1) で精製し、目的化合物のアンチ体 12.6g (収率 63%) とシン体 2.98g (収率14.8%)を淡黄色油状物質として得た。

(2) 1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル] -2-(2-ナフチル) エチル  
アミンの光学異性体の製造

アルゴン気流下、(-)-ノルエフェドリン 24.8gのTHF 溶液80mlをドライアイス-アセトン浴にて-40℃に冷却し、ボランの 1.0M THF 溶液 330mlを30分かけて滴下し、そのまま30分間攪拌した。反応液を室温まで戻し、2 時間攪拌した。ついで、3-(メトキシメトキシ) フェニル 2-ナフチルメチル ケトン オキシム 0-メチルエーテルのアンチ体 11gのTHF 溶液80mlを滴下し、一晩攪拌した氷冷下、反応液に10% 塩酸を加えてpH 1として溶媒を減圧濃縮し、氷冷下、反応液に10% NaOH水溶液を加えてアルカリ性としたのち、エーテル(100mlx3) で抽出した エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣の乾燥THF 溶

液25mlを、水素化リチウムアルミニウム(LAH) 1.25g のTHF 懸濁液 15mlに、アルゴン気流下滴下し、1時間還流した。反応液を氷冷し、水 2.1ml、10%NaOH 水溶液 2.9ml、水 5.6mlを順次加えて不溶物を濾別し溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=30:1$ )で精製し、目的化合物 6.51g (収率 65%) を淡黄色油状物質として得た。

#### 参考例 7

##### (±)-N-アリル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン

3-メトキシメトキシフェニル 4-エトキシカルボニルベンジル ケトン 650mgのメタノール溶液10mlにアリルアミン 225mgを加え、室温攪拌下、95%シアノ水素化ホウ素ナトリウム 265mgを加えた。ついで、ギ酸 0.2mlを滴下し、50℃で5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を半分以下に減圧濃縮し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液10mlを加えてpH 8として酢酸エチル(10ml×3)で抽出し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=50:1$ )で精製し、目的化合物 360mgを黄色油状物質として得た。

#### 参考例 8

##### (±)-N,N-ジアリル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)エチルアミン

(±)-N-アリル-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(4-エトキシカルボニルフェニル) エチルアミン 890mgと炭酸カリウム 999mgをN,N-ジメチルホルムアミド 5.0mlに加えた後、アリルブロミド

0.23mlを室温にて滴下し、60℃で1時間加熱攪拌した。反応混合物を濾過後、炉液の溶媒を留去する。得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的化合物 800mgを黄色油状物質として得た。

#### 実施例 1

#### (±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩の合成

(1) (±)-N,N-ジメチル-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン

参考例 1 で得た (±)-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 12.0gのアセトニトリル溶液 160ml を室温攪拌し、35% ホルムアルデヒド水溶液 35.9g、次いで、水素化シアノほう素ナトリウム 8.3gを加えた後、酢酸 4.2mlを滴下した。30分間攪拌後、5%水酸化ナトリウム水溶液 200mlを加えてエーテル抽出し、エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状の目的化合物 11.2g(85%)を得た。

(別法) 参考例 1 で得た (±)-1-[3-(メトキシメトキシ) フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 2.04gに35%ホルムアルデヒド水溶液 2.4g、ギ酸 1.3gを加え、50℃で2時間攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。酢酸エチル層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状の目的化合物 1.27gを得た。

(2) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン

(±)-N,N-ジメチル-1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 3.15gのメタノール30ml溶液に、濃塩酸 6.0mlを加えて2時間室温攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して無色結晶の目的化合物 2.31g(85%)を得た。

(3) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 1.50gをエーテル15mlに懸濁させ、22% HCl-MeOHを加えて10分間攪拌、析出する結晶を濾取し、エーテル洗浄後、減圧乾燥して目的化合物1.63g(96%)を無色結晶として得た。

mp. 134-142°C (分解)

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3150, 1613, 1516, 1246

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> · HCl

理論値(%): C 66.33; H 7.20; N 4.55

実測値(%): C 66.30; H 7.42; N 4.60

## 実施例 2

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩及び (-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 1 (2) で得られた化合物を分取キラルHPLC (キラルセルOD カラム、n-ヘキサン:2-プロパノール:ジエチルアミン=95:5:0.1

)で光学分割を行い、次いで実施例1(3)と同様にして塩酸塩として目的化合物の(+)体および(-)体を得た。

(+)体 mp. 191-194 °C

$[\alpha]_D : +115.95^\circ$  (c=1.009)

元素分析:  $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

理論値(%): C 65.38; H 7.26; N 4.48

実測値(%): C 65.66; H 7.28; N 4.63

(-)体 mp. 197 °C

$[\alpha]_D : -132.28^\circ$  (c=1.022)

元素分析:  $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

理論値(%): C 66.33; H 7.20; N 4.55

実測値(%): C 65.91; H 7.21; N 4.60

実施例1と同様にして実施例3~5の化合物を合成した。

### 実施例3

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩の不斉合成

参考例5で得た1-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンの光学異性体を実施例1と同様の方法で還元的アルキル化と同時に脱保護を行い、塩酸塩として目的化合物を得た。

光学純度は、遊離塩基としてキラルHPLC(キラルセルODカラム、n-ヘキサン:2-プロパノール=90:10)により測定して83.4% eeであった。

### 実施例4

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-ヒドロキ



シフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp. 230-233 °C

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3080, 1592, 1281, 1242元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 

理論値(%): C 70.99; H 8.49; N 4.14

実測値(%): C 71.34; H 8.51; N 4.35

## 実施例 5

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp. 160-162 °C

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3200, 1615, 1593, 1514, 1248元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ 

理論値(%): C 66.25; H 7.57; N 4.29

実測値(%): C 66.49; H 7.59; N 4.58

参考例 3 で得た化合物を用いて実施例 1 と同様にして実施例 6 ~ 52 の化合物を合成した。

## 実施例 6

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ナフチル) エチルアミン 塩酸塩

無色結晶 mp: 206-208 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3193, 2674, 1593, 1485, 1279, 787, 702元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ 

理論値(%): C 73.27 ; H 6.76 ; N 4.27

実測値(%): C 73.23 ; H 6.79 ; N 4.41

## 実施例 7

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキフェニル)-2-(2-ナフチル) エチルアミン 塩酸塩 及び (+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキフェニル)-2-(2-ナフチル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 6 で得られた化合物を分取キラルHPLC (キラルセルODカラム、*n*-ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 90:10:0.1) で光学分割を行い、次いで実施例 1 (3) と同様にして塩酸塩とし、(+ ) 体及び (- ) 体を得た。

(+ ) 体

mp: 175-177 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3240, 2678, 1593, 1483, 1281, 904, 818, 787, 750, 702, 478

元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

理論値(%) : C 73.27 ; H 6.76 ; N 4.27

実測値(%) : C 72.27 ; H 6.77 ; N 4.31

$[\alpha]_D : +114.77^\circ$  ( $c=0.521$ , メタノール)

(- ) 体

mp: 183-185 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3240, 2678, 1593, 1483, 1281, 904, 818, 787, 750, 702, 478

元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

理論値(%) : C 73.27 ; H 6.76 ; N 4.27

実測値(%) : C 72.74 ; H 6.76 ; N 4.31

$[\alpha]_D : -132.66^\circ$  ( $c=0.502$ , メタノール)

実施例 8

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ナフチル) エ

チルアミン 塩酸塩の合成 (不斉合成)

(1) N,N-ジメチル-1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(2-ナフチル)エチルアミンの光学異性体

参考例 6 で得た 1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(2-ナフチル)エチルアミンの光学異性体 6.51g を用いて実施例 1 と同様にして目的化合物 4.55g (収率 64%) を淡黄色油状物質として得た。

(2) N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ナフチル)エチルアミン 塩酸塩

N,N-ジメチル-1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-(2-ナフチル)エチルアミンの光学異性体 4.55g のエタノール溶液 10ml に 22% HCl-EtOH 8ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで洗浄した。水層に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 30ml を加えて pH 8 として酢酸エチル (40ml x 3) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過し、溶媒を減圧留去し、無色結晶 3.69g (収率 93%) を得た。ついで、得られた結晶をイソプロパノールから再結晶し、第一晶として無色結晶 2.77g (98% ee) を得た。さらに母液を減圧留去し、イソプロパノールから再結晶し、第二晶として無色結晶 0.19g (90% ee) を得た。最後に、第一晶 2.77g を 21% HCl-AcOEt (20ml) で塩酸塩とし、目的化合物 2.98g (収率 96%) を無色結晶として得た。

mp: 185-187 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3240, 2678, 1593, 1483, 1281, 904, 818, 787, 750, 702.

478

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO · HCl

理論値(%) : C 73.27 : H 6.76 : N 4.27

実測値(%) : C 73.19 : H 6.75 : N 4.37

$[\alpha]_D : -130.43^\circ$  ( $c=0.713$ , メタノール)

実施例 9

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-ビフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3186, 1590, 1460, 700

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 73.42 ; H 6.91 ; N 3.89

実測値(%) : C 73.25 ; H 7.20 ; N 3.85

実施例 10

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(1-ナフチル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 227-230 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100, 1593, 1480, 1281

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 72.28 ; H 6.28 ; N 4.21

実測値(%) : C 72.35 ; H 6.77 ; N 4.32

実施例 11

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-イソプロポキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 96-98 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 1593, 1510, 1244

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 66.51 ; H 7.75 ; N 4.08

実測値(%) : C 66.54 ; H 7.60 ; N 4.06

実施例 12

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-イソプロポキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩 及び (-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-イソプロポキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 1 1 の遊離塩基を分取キラルHPLC (キラルセルODカラム、n-ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 95:5:0.1) で光学分割を行い、次いで塩酸塩として目的化合物の (+) 体及び (-) 体を得た。

(+) 体 mp: 96-98 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1512, 1460, 1254

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 3/5\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 65.82 ; H 7.91 ; N 4.04

実測値(%) : C 65.94 ; H 8.06 ; N 4.08

$[\alpha]_D : +208.26^\circ$  (c=0.484,  $\text{CHCl}_3$ )

(-) 体 mp: 96-98 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1512, 1460, 1254

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 66.16 ; H 7.89 ; N 4.06

実測値(%) : C 66.03 ; H 8.17 ; N 4.08

$[\alpha]_D : -202.25^\circ$  (c=0.709,  $\text{CHCl}_3$ )

### 実施例 1 3

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 229-231 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3181, 2681, 1593, 1371, 1323

元素分析 :  $C_{17}H_{19}NO \cdot HCl$

理論値(%) : C 59.05 ; H 5.54 ; N 4.05

実測値(%) : C 59.23 ; H 5.77 ; N 4.43

#### 実施例 1 4

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩 及び (-)-N,N-ジメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 1 3 の遊離塩基を分取キラルHPLC (キラルセルADカラム、 $n$ -ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 95:5:0.1) で光学分割を行い、次いで塩酸塩とし、目的化合物の (+) 体及び (-) 体を得た。

(+) 体 : mp: 218-219 °C

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3181, 2681, 1593, 1327, 1161, 1130

元素分析 :  $C_{17}H_{19}NO \cdot HCl$

理論値(%) : C 59.05 ; H 5.54 ; N 4.05

実測値(%) : C 59.02 ; H 5.50 ; N 4.08

$[\alpha]_D$  : +107.99° (c=0.600, メタノール)

(-) 体 : mp: 214-216 °C

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3181, 2681, 1593, 1327, 1161, 1130

元素分析 :  $C_{17}H_{19}NO \cdot HCl$

理論値(%) : C 59.05 ; H 5.54 ; N 4.05

実測値(%) : C 59.14 ; H 5.59 ; N 4.06

$[\alpha]_D$  : -104.18° (c=0.716, メタノール)

#### 実施例 1 5

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-N,N-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 2973, 1610, 1462, 1287, 791

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 63.87 ; H 7.91 ; N 7.09

実測値(%) : C 64.09 ; H 8.30 ; N 7.15

実施例 1 6

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-カルバモイルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 249-252°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3191, 1661, 1456, 1271

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 62.48 ; H, 6.68 ; N, 8.57

実測値 : C, 62.37 ; H, 6.58 ; N, 8.60

実施例 1 7

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 1614, 1460, 1086, 790

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 62.20 ; H, 7.41 ; N, 7.64

実測値 : C, 62.26 ; H, 7.31 ; N, 7.43

実施例 1 8

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

実施例 1 7 の化合物の遊離塩基を分取キラルHPLC (キラルセルOD

カラム、n-ヘキサン：2-プロパノール：ジエチルアミン=90：10：0.1)で光学分割を行い、次いで塩酸塩として(+)体及び(-)体を得た。

(+体) : mp. 112-114°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1617, 1489, 1458

元素分析 :  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 64.09 ; H, 7.30 ; N, 7.87

実測値 : C, 64.08 ; H, 7.58 ; N, 7.55

$[\alpha]^{20}_D = 94.38$  (C=1.087, メタノール)

(-体) : mp. 127-129°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1617, 1489, 1458

元素分析 :  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 64.09 ; H, 7.30 ; N, 7.87

実測値 : C, 63.91 ; H, 7.13 ; N, 8.03

$[\alpha]^{20}_D = -106.41$  (C=1.060, メタノール)

#### 実施例 19

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-N-エチルカルバモイルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 220-225°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1634, 1545, 1462, 1282

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 62.20 ; H, 7.42 ; N, 7.64

実測値 : C, 62.49 ; H, 7.46 ; N, 7.91

#### 実施例 20

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-N-ベンジルカルバモイルフェニル)-1-(3-



-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 149-152°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1638, 1543, 1456, 1283, 702元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$ 

理論値: C, 68.16; H, 6.75; N, 6.62

実測値: C, 68.28; H, 7.03; N, 6.59

## 実施例 2 1

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-N-フェネチルカルバモイルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 143-147°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1638, 1545, 1499, 1456, 1314, 1283, 702元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ 

理論値: C, 70.06; H, 6.91; N, 6.54

実測値: C, 69.98; H, 7.09; N, 6.65

## 実施例 2 2

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ピロリジノカルボニルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 148-153°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 1605, 1445, 1281, 1242元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ 

理論値: C, 62.75; H, 7.52; N, 6.97

実測値: C, 62.82; H, 7.51; N, 6.94

## 実施例 2 3

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

参考例 3 の 12 の化合物を用いて、実施例 1 と同様にして合成した  
mp: 201-204 °C

元素分析 :  $C_{11}H_{12}NO_2 \cdot HCl$

理論値(%) : C 65.23 ; H 6.91 ; N 4.00

実測値(%) : C 64.95 ; H 6.90 ; N 4.07

#### 実施例 2 4

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩 及び (-)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 2 3 の遊離塩基を分取キラルHPLC( キラルセルODカラム、  
n-ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 90:10:0.1)で光学  
分割を行い、次いで塩酸塩とし、目的化合物の (+) 体及び (-)  
体を得た。

(+) 体 mp: 233-235 °C

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3158.1713.1279.1102

元素分析 :  $C_{11}H_{12}NO_2 \cdot HCl$

理論値(%) : C 65.23 ; H 6.91 ; N 4.00

実測値(%) : C 64.95 ; H 6.95 ; N 3.98

$[\alpha]_D : +117.93^\circ$  (c=0.524, メタノール)

(-) 体 mp: 235-236 °C

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3158.1703.1283.1105

元素分析 :  $C_{11}H_{12}NO_2 \cdot HCl$

理論値(%) : C 65.23 ; H 6.91 ; N 4.00

実測値(%) : C 65.14 ; H 6.88 ; N 3.88

$[\alpha]_D : -131.48^\circ$  (c=0.613, メタノール)

#### 実施例 2 5

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3164.1707.1289

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 : C, 64.38 ; H, 6.60 ; N, 4.17

実測値 : C, 64.25 ; H, 6.76 ; N, 4.26

#### 実施例 2 6

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-イソプロポキシカルボニルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3160.1700.1285

元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 : C, 66.02 ; H, 7.20 ; N, 3.85

実測値 : C, 65.68 ; H, 7.18 ; N, 4.16

#### 実施例 2 7

(±)-N,N-ジメチル-2-[4-(2-フルオロエトキシカルボニル)フェニル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 203-205°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3154.1709.1285

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FNO}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 : C, 62.04 ; H, 6.30 ; N, 3.81

実測値 : C, 62.59 ; H, 6.49 ; N, 3.94

#### 実施例 2 8

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(2,2,2-トリ

フルオロエトキシカルボニル)フェニル] エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3164, 1738, 1289, 1175, 1102

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

理論値: C, 56.51; H, 5.24; N, 3.47

実測値: C, 56.70; H, 4.99; N, 3.64

実施例 29

(±)-N,N-ジメチルアミノ-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(フタリド-5-イル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2946, 1763, 1584, 1483, 1279, 1046, 1005

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 59.92; H, 6.42; N, 3.88

実測値: C, 59.92; H, 6.15; N, 3.91

実施例 30

(±)-N,N-ジメチル-2-(3-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 202-205°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3180, 1717, 1590, 1283

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 64.44; H, 6.97; N, 3.95

実測値: C, 64.52; H, 6.95; N, 3.99

実施例 31

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1730, 1592, 1281, 1229

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C. 64.42 ; H. 7.30 ; N. 3.76

実測値 : C. 64.24 ; H. 7.28 ; N. 3.99

### 実施例 3 2

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-シアノフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 2230, 1458, 1281

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 9/5\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 60.91 ; H 6.80 ; N 8.36

実測値(%) : C 60.85 ; H 6.69 ; N 8.42

### 実施例 3 3

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3180, 1603, 1589, 1460, 787

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOS} \cdot \text{HCl} \cdot 8/9\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 60.07 ; H 7.05 ; N 4.12

実測値(%) : C 60.07 ; H 7.25 ; N 4.10

### 実施例 3 4

(±)-N,N-ジメチル-2-(ベンゾフラン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 152-156°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3190, 2664, 1595, 1454, 1280

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

理論値(%) : C 68.03 ; H 6.34 ; N 4.41

実測値(%) : C 68.15 ; H 6.31 ; N 4.35

### 実施例 3 5

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 189-190 °C (分解)

IR(KBr.  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 2683, 1606, 1591, 1485, 1265, 1228

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 68.75 ; H 6.86 ; N 3.82

実測値(%) : C 69.02 ; H 7.16 ; N 3.84

実施例 3 6

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メチルベンゾフラン-5-イル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr.  $\text{cm}^{-1}$ ): 2465, 1591, 1473, 1259, 792

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 65.29 ; H 6.91 ; N 4.00

実測値(%) : C 65.84 ; H 7.27 ; N 3.77

実施例 3 7

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr.  $\text{cm}^{-1}$ ): 2681, 1603, 1477, 1205, 792

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 63.15 ; H 6.55 ; N 3.88

実測値(%) : C 63.01 ; H 6.59 ; N 3.83

実施例 3 8

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr.  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 1591, 1460, 1333, 1122, 702

元素分析 :  $C_{17}H_{11}F_3NO \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

理論値(%) : C 57.55 ; H 5.68 ; N 3.94

実測値(%) : C 57.42 ; H 6.01 ; N 3.85

実施例 39

(±)-N,N-ジメチル-2-(1-フルオロ-2-ナフチル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 236-238 °C

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3200, 2700, 1598, 1485, 1381, 1281

元素分析 :  $C_{20}H_{20}FNO \cdot 9/5HCl$

理論値(%) : C 67.47 ; H 6.17 ; N 3.93

実測値(%) : C 67.71 ; H 6.00 ; N 4.16

実施例 40

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(3-キノリル) エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3250, 2430, 1589, 1512, 1464, 1117, 789

元素分析 :  $C_{19}H_{20}N_2O \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$

理論値(%) : C 58.17 ; H 6.42 ; N 7.14

実測値(%) : C 57.56 ; H 6.77 ; N 9.81

実施例 41

(±)-N,N-ジメチル-2-(ベンゾフラン-6-イル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 211-214 °C

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3150, 2658, 1589, 1433, 1263

元素分析 :  $C_{19}H_{15}NO_2 \cdot HCl$

理論値(%) : C 68.03 ; H 6.34 ; N 4.01

実測値(%) : C 67.46 ; H 6.50 ; N 4.22

#### 実施例 4 2

(+)-N,N-ジメチル-2-(ベンゾフラン-6-イル) -1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩 及び (-)-N,N-ジメチル-2-(ベンゾフラン-6-イル) -1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 4 1 の遊離塩基を分取キラルHPLC(キラルセルODカラム、n-ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 95 : 5 : 0.1) で光学分割を行い、次いで塩酸塩とし、目的化合物の (+) 体および (-) 体を得た。

(+) 体 mp: 241-243 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3154, 2672, 1590, 1474, 1316

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 5/12\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 66.45 ; H 6.45 ; N 4.31

実測値(%) : C 66.42 ; H 6.28 ; N 4.28

$[\alpha]_D : +227.11^\circ$  (c=0.295, メタノール)

(-) 体 mp: 241-243 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3154, 2672, 1590, 1474, 1316

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 67.26 ; H 6.40 ; N 4.36

実測値(%) : C 67.15 ; H 6.33 ; N 4.40

$[\alpha]_D : -245.26^\circ$  (c=0.380, メタノール)

#### 実施例 4 3

(±)-N,N-ジメチル-2-(8-フルオロ-2-ナフチル) -1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

参考例 3 の 30 の化合物を用いて実施例 1 と同様にして合成した



mp: 227-227.5 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3193, 2680, 1605, 1586, 1479, 1321, 1266, 1237, 1198, 1038, 1017, 945, 830, 799, 749

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 68.57 ; H 6.19 ; N 4.00

実測値(%) : C 68.69 ; H 6.20 ; N 3.99

#### 実施例 4 4

(+)-N,N-ジメチル-2-(8-フルオロ-2-ナフチル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩 及び (-)-N,N-ジメチル-2-(8-フルオロ-2-ナフチル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

実施例 4 3 の遊離塩基を分取キラルHPLC(キラルセルODカラム、 $n$ -ヘキサン:2-プロパノール:ジエチルアミン=95:5:0.1)で光学分割を行い、次いで塩酸塩とし、目的化合物の(+)体および(-)体を得た。

(+)体 mp: 217-219 °C(酢酸エチル)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3139, 2640, 1609, 1590, 1475, 1312, 1034, 936, 830, 783, 702

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 68.57 ; H 6.19 ; N 4.00

実測値(%) : C 68.63 ; H 5.96 ; N 4.00

$[\alpha]_D^{25}$  : +131.04° (c=0.496, メタノール)

(-)体 mp: 217-219 °C(酢酸エチル)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3139, 2640, 1609, 1590, 1475, 1312, 1034, 936, 830, 783, 702

元素分析 :  $C_{10}H_{10}FNO \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

理論値(%) : C 68.57 ; H 6.19 ; N 4.00

実測値(%) : C 68.72 ; H 6.03 ; N 4.02

$[\alpha]_D : -132.30^\circ$  ( $c=0.582$ , メタノール)

#### 実施例 4 5

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 2973, 1592, 1458, 1281, 1098

元素分析 :  $C_{11}H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

理論値 : C, 66.17 ; H, 7.89 ; N, 4.06

実測値 : C, 66.17 ; H, 7.81 ; N, 4.28

参考例 3 の 31 の化合物を用いて実施例 1 と同様にして合成した。

#### 実施例 4 6

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩 と (-)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

実施例 4 5 の遊離塩基を分取キラルHPLC (キラルセルODカラム、 $n$ -ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 95:5:0.1) で光学分割を行い、次いで塩酸塩として(+)体および(-)体を得た。

(+)-体 : IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 3200, 1591, 1458, 1281, 1098

元素分析 :  $C_{11}H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$

理論値 : C, 65.60 ; H, 7.91 ; N, 4.03

実測値 : C, 65.80 ; H, 7.91 ; N, 4.21

$[\alpha]_D^{20} = 106.59$  ( $C=0.394$ , メタノール)

(-)-体 : IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 1591, 1460, 1281, 1098

元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 66.17 ; H, 7.89 ; N, 4.06

実測値 : C, 66.05 ; H, 7.97 ; N, 4.23

$[\alpha]^{20}_D = -106.38$  (C=0.752, メタノール)

#### 実施例 4 7

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 158-159°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 2679, 1592, 1483, 1279, 1092

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

理論値 : C, 67.17 ; H, 7.52 ; N, 4.35

実測値 : C, 67.05 ; H, 7.68 ; N, 4.39

$[\alpha]^{20}_D = 101.61$  (C=0.620, メタノール)

#### 実施例 4 8

(±)-N,N-ジメチル-2-[4-(2-フルオロエトキシメチル)フェニル]-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3195, 1588, 1458

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 69.86 ; H, 6.45 ; N, 4.07

実測値 : C, 69.71 ; H, 6.61 ; N, 3.94

#### 実施例 4 9

(±)-N,N-ジメチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 220-222°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3098.1593.1473.1237

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO} \cdot \text{HCl}$

理論値: C. 54.72; H. 5.31; N. 3.99

実測値: C. 54.78; H. 5.30; N. 3.99

#### 実施例 5 0

(±)-N,N-ジメチル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 178-179°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200.1591.1474.1287.791

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$

理論値: C. 54.86; H. 5.29; N. 4.00

実測値: C. 54.74; H. 5.38; N. 3.99

#### 実施例 5 1

(±)-N,N-ジメチル-2-(ベンゾフラン-5-イル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 188-190°C (酢酸エチル/エーテル)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200.1990.1470.1264

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C. 66.15; H. 6.48; N. 4.29

実測値: C. 65.90; H. 6.75; N. 4.57

#### 実施例 5 2

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-N,N-ジメチルスルホニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 172-177°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400.2691.1337.1167

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$

理論値 : C, 55.30 ; H, 6.62 ; N, 7.17

実測値 : C, 55.29 ; H, 6.80 ; N, 7.18

### 実施例 5 3

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-カルボキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

(1) 実施例 2 3 で得た (±)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)エチルアミン 5.9g をメタノール 50ml に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加え、終夜加熱還流する。メタノールを留去後、10%クエン酸水溶液で pH 4~5 にし、酢酸エチル (20ml x 15) にて抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、(±)-N,N-ジメチル-2-(4-カルボキシルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)エチルアミン (4.5g) を無色固形物として得た。

(2) (1) で得た化合物を実施例 1 (2) 及び (3) と同様に操作して目的化合物を得た。

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2463, 1612, 1462, 1279, 1111

元素分析 :  $C_{17}H_{17}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

理論値 (%) : C 57.06 ; H 6.76 ; N 3.91

実測値 (%) : C 57.41 ; H 6.65 ; N 4.04

### 実施例 5 4

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-N-メトキシ-N-メチルカルバモイルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

(1) 実施例 5 3 で得られた (±)-N,N-ジメチル-2-(4-カルボキシフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)エチルアミン 2.6g と N-

メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 923mgのN,N-ジメチルホルムアミド25ml混合物に室温攪拌下、トリエチルアミン 1.3mlを滴下し、15分間攪拌する。氷冷下、93%ジエチルシアノホスホネート1.5gを滴下後、トリエチルアミン 1.2mlを滴下し30分間攪拌する。さらに室温にて終夜攪拌後、氷水50mlへ反応混合物を注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。少量の飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去する。得た褐色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=100:1$ )で精製し、(±)-N,N-ジメチル-1-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-(4-N-メトキシ-N-メチルカルバモイルフェニル)エチルアミン2.4gを無色油状物質として得た。

(2) このものを実施例 1 (2) 及び(3) と同様にして目的化合物を得た。

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200.1615.1460.1280.999

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 61.04; H, 7.01; N, 7.49

実測値: C, 60.89; H, 7.17; N, 7.59

#### 実施例 5 5

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-ブチリルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

(1) 実施例 5 4 (1) で得た(±)-N,N-ジメチル-1-(3メトキシメトキシフェニル)-2-(4-N-メトキシ-N-メチルカルバモイルフェニル)エチルアミン 372mgの無水テトラヒドロフラン10ml溶液へ、アルゴン気流下、氷冷し、n-プロピルマグネシウムブロミドTHF溶液を滴下する。1時間氷冷下で攪拌後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液50mlへ注ぎ込む。酢酸エチルにて抽出し、少量の飽和食

塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去する。得た褐色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=50:1$ )で精製し、(±)-N,N-ジメチル-2-(4-ブチリルフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル)エチルアミン(317mg)を無色油状物質として得た。

(2) (1)で得た化合物を実施例 1 (2) 及び(3) と同様にして目的化合物を得た。

mp: 105-107°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 1682, 1607, 1460, 1281, 1221

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 67.65; H, 7.61; N, 3.94

実測値: C, 67.89; H, 7.75; N, 4.31

実施例 55 と同様にして実施例 56 ~ 60 の化合物を合成した。

#### 実施例 56

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ビニルアセチルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 107-111°C (酢酸エチル/エーテル)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2971, 1684, 1607, 1460, 1283, 1227

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 65.21; H, 7.25; N, 3.80

実測値: C, 65.29; H, 7.23; N, 3.87

#### 実施例 57

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-プロピオニルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 238-239°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2941, 1674, 1586, 14485, 1281, 1252, 1231

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 67.45; H, 7.30; N, 4.14

実測値: C, 67.34; H, 7.32; N, 4.46

#### 実施例 5 8

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-イソブチルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2969, 1684, 1605, 1458, 1229

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 67.31; H, 7.63; N, 3.92

実測値: C, 67.47; H, 7.63; N, 4.26

#### 実施例 5 9

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-アセチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1680, 1607, 1271, 790

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

理論値: C, 65.75; H, 7.05; N, 4.25

実測値: C, 65.93; H, 7.30; N, 4.46

#### 実施例 6 0

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-アセチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩 及び (-)-N,N-ジメチル-2-(4-アセチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

実施例 5 9 の化合物の遊離塩基を分取キラルHPLC (キラルセルODカラム、n-ヘキサン:2-プロパノール:ジエチルアミン=90:10:0.1)で光学分割を行い、塩酸塩として(+)体および(-)体を得



た

(+)体 : IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1680, 1607, 1271, 790元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

理論値 : C, 63.99; H, 7.16; N, 4.14

実測値 : C, 63.67; H, 6.87; N, 4.38

 $[\alpha]^{20}_D = 116.93$  (C=0.431, メタノール)(-)体 : IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1680, 1607, 1269, 790元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

理論値 : C, 63.99; H, 7.16; N, 4.14

実測値 : C, 63.93; H, 7.12; N, 4.12

 $[\alpha]^{20}_D = -131.20$  (C=0.439, メタノール)

## 実施例 6 1

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

実施例 2 3 で得た (±)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを水素化リチウムアルミニウムで還元して得た化合物を塩酸塩として目的化合物を得た。

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1277元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

理論値 : C, 62.67; H, 7.42; N, 4.30

実測値 : C, 62.82; H, 7.37; N, 4.60

## 実施例 6 2

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

(1) (±)-N-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチルアミン

4-フルオロベンジルクロリド 2.60g、マグネシウム 0.44g、乾燥テトラヒドロフラン18mlより調製したグリニヤール試薬をアルゴンガス中室温攪拌し、そこに参考例4で得たN-[3-(メトキシメトキシ)ベンジリデン]メチルアミン2.20gの乾燥テトラヒドロフラン溶液18mlを滴下して室温で一夜攪拌を続けた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えてエーテルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色油状物の目的化合物2.02g(収率57%)を得た。

(2) (±)-N,N-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチルアミン

(±)-N-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチルアミン 1.00gのアセトニトリル溶液15mlに35%ホルムアルデヒド水溶液3.0g、次いで、水素化シアノほう素ナトリウム0.63gを加えた後、酢酸0.35mlを徐々に加えて2時間攪拌した。反応液に5%水酸化ナトリウム水溶液20mlを加えてエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色油状物の目的化合物0.52g(収率50%)を得た。

(3) (±)-N,N-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩

(3)で得られた(±)-N,N-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-1-

(3-(メトキシメトキシ)フェニル)エチルアミン 0.47gを実施例1と同様の方法で脱保護、塩酸塩とし、目的化合物 0.26gを得た。

mp. 201-203 °C (分解)

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3100, 1619, 1588, 1510, 1217

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO} \cdot \text{HCl}$

理論値(%): C 64.97; H 6.47; N 4.74

実測値(%): C 65.73; H 6.70; N 4.79

実施例 6 2 と同様にして実施例 6 3 ~ 6 5 の化合物を合成した。

#### 実施例 6 3

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp. 184 °C

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3080, 1590, 1507, 1489, 1242

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

理論値(%): C 71.44; H 6.54; N 3.79

実測値(%): C 70.94; H 6.68; N 3.74

#### 実施例 6 4

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-n-ブトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 155-158 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 2950, 2680, 1615, 1592, 1512, 1474, 1246, 1181,

1009, 787, 698 元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

理論値(%) : C 68.65 ; H 8.07 ; N 4.00

実測値(%) : C 68.00 ; H 7.97 ; N 4.32

#### 実施例 6 5

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-キノリル)

エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100, 1630, 1605, 1578, 1248, 746

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 54.42 ; H 6.73 ; N 6.68

実測値(%) : C 54.23 ; H 6.84 ; N 6.64

実施例 6 6

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(3-メトキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩の合成

(1) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-メトキシフェニル) エチルアミン

3-メトキシベンジルクロリド 1.56g、マグネシウム 0.27g、乾燥エーテル10mlより調製したグリニヤール試薬をアルゴンガス中室温撹拌し、参考例2で得た(±)-2-ジメチルアミノ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)アセトニトリル1.0gの乾燥テトラヒドロフラン溶液20mlを滴下して、そのまま一夜撹拌を続けた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えてエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色油状物の目的化合物 0.9g(58%)を得た。

(2) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(3-メトキシフェニル) エチルアミン

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-メトキシフェニル) エチルアミン0.88g のメタノール溶液10mlに、濃塩酸 2.0mlを加えて2時間加熱還流した。冷後、反応液に水、

炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶として目的化合物0.69g(91%)を得た。mp: 142-143 °C

(3) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(3-メトキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(3-メトキシフェニル) エチルアミン0.5gのエーテル溶液12mlに22% HCl-MeOH 1.0ml を加えて溶媒を留去し、析出する結晶をエーテルで洗浄、濾取して無色結晶の目的化合物0.48g(89%)を得た。

mp: 153-158 °C (分解)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 1608, 1589, 1489, 1263, 1040, 789

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 65.37 ; H 6.94 ; N 4.48

実測値(%) : C 65.29 ; H 7.08 ; N 4.41

実施例 6 6 と同様にして実施例 6 7 ~ 7 0 の化合物を合成した。

実施例 6 7

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル  
アミン 塩酸塩 mp: 216-217 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 2950, 1590, 1493, 1480, 1456, 1318, 1281, 1231, 897, 794, 704

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 68.08 ; H 7.32 ; N 4.96

実測値(%) : C 68.27 ; H 7.61 ; N 5.09

実施例 6 8

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(p-トリル) エチルアミン 塩酸塩 mp: 173-175 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 2950, 2750, 1592, 1480, 1400, 1283, 999, 899, 806, 704

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

理論値(%) : C 69.97 ; H 7.60 ; N 4.80

実測値(%) : C 69.69 ; H 7.83 ; N 5.00

#### 実施例 6 9

(±)-N,N-ジメチル-2-(4-クロロフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 166-168 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 2950, 2750, 1592, 1493, 1460, 1281, 1235, 1094,

1017, 899, 818 元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値(%) : C 60.67 ; H 6.20 ; N 4.42

実測値(%) : C 60.79 ; H 6.41 ; N 4.38

#### 実施例 7 0

(±)-N,N-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 205-207 °C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3080, 2600, 1616, 1588, 1489, 1327, 1250, 1142, 938, 799, 704

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO} \cdot \text{HCl}$

理論値(%) : C 64.97 ; H 6.47 ; N 4.74

実測値(%) : C 64.55 ; H 6.31 ; N 4.78

#### 実施例 7 1

(±)-N-アリル-N-メチル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

参考例 7 で得た化合物を用いて実施例 1 と同様にして目的化合物を得た。

mp: 94-96°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1715, 1460, 1281

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3/5\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 65.22; H, 7.09; N, 3.62

実測値: C, 65.42; H, 7.39; N, 3.78

実施例 7 2

(±)-N,N-ジアリル-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

参考例 8 で得た化合物を用いて実施例 1 (2) 及び (3) と同様にして目的化合物を得た。

mp: 72-76°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1717, 1458, 1281

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 67.52; H, 7.10; N, 3.42

実測値: C, 67.50; H, 7.26; N, 3.50

実施例 7 3

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(メトキシアセチル)フェニル] エチルアミン 塩酸塩

(±)-N,N-ジメチル-2-[4-(メトキシアセチル)フェニル]-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミンの合成

アルゴン気流下、参考例 3 および実施例 1 (1) と同様にして合成

した (±)-N,N-ジメチル-2-(4-ブロモフェニル)-1-(3-メトキシメトキシフェニル) エチルアミン 1.00gの乾燥テトラヒドロフラン溶液10mlをドライアイス-アセトン浴にて冷却し、n-ブチルリチウム (1.6M n-ヘキサン溶液)1.9mlを滴下した。30分攪拌後メトキシアセトニトリル 0.20gの乾燥テトラヒドロフラン溶液 2mlをゆっくりと滴下し、さらに30分攪拌した。ドライアイス-アセトン浴をはずして室温まで昇温し、反応液を10%クエン酸中に注ぎ込んだ。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えてpH 8 として酢酸エチルで抽出し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた茶色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=50:1)で精製し、目的化合物0.174gを微黄色油状物質として得た。次いで実施例 1 (2) 及び (3) と同様にして目的化合物を得た。

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3200, 1696, 1607, 1460, 1126

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

理論値: C, 63.59; H, 7.02; N, 3.90

実測値: C, 63.44; H, 7.07; N, 4.19

#### 実施例 7 4

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-アセトキシフェニル)-2-(2-ナフチル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 7 で得た(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキフェニル)-2-(2-ナフチル) エチルアミン0.3gをピリジン 3mlに溶解し、無水酢酸 3mlを加え、室温で1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、アルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、水洗した後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した 溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=100:1)精製し、淡黄色油状物0.22g



を得た。これを酢酸エチル 2mlに溶解し、21% HCl-AcOEt溶液を加え、(S)-(+)-1-(3-アセトキシフェニル)-N,N-ジメチル-2-(2-ナフチル)エチルアミン 塩酸塩を無色粉末として0.14g 得た。

mp: 161-164°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2556, 2463, 1763, 1201

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 70.58 ; H, 6.60 ; N, 3.74

実測値: C, 70.57 ; H, 6.70 ; N, 3.84

$[\alpha]_D^{20} = 120.13$  (C=0.606, メタノール)

実施例 7 4 と同様にして実施例 7 5 ~ 7 8 の化合物を得た。

#### 実施例 7 5

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-アセトキシフェニル)-2-(4-エトキシカルボニルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1767, 1715, 1279, 1203

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 63.63 ; H, 6.74 ; N, 3.53

実測値: C, 63.63 ; H, 6.59 ; N, 3.77

$[\alpha]_D^{20} = -119.57$  (C=1.027, メタノール)

#### 実施例 7 6

(-)-N,N-ジメチル-1-(3-アセトキシフェニル)-2-(4-プロピオニルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 200-201°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2938, 2460, 1763, 1686, 1225, 1200

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値: C, 67.10 ; H, 6.97 ; N, 3.73

実測値 : C, 66.81 ; H, 6.98 ; N, 3.82

実施例 7 7

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-アセトキシフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp. 182-186°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2463, 1769, 1192, 1098, 702

元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 : C, 66.02 ; H, 7.20 ; N, 3.85

実測値 : C, 66.01 ; H, 7.27 ; N, 3.93

$[\alpha]^{20}_D = 101.31$  (C=0.531, メタノール)(93%ee)

実施例 7 8

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-アセトキシフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp. 143-146°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2652, 1763, 1194, 1096, 700

元素分析 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 : C, 66.74 ; H, 7.47 ; N, 3.71

実測値 : C, 66.58 ; H, 7.45 ; N, 3.73

$[\alpha]^{20}_D = 102.63$  (C=0.456, メタノール)(74%ee)

実施例 7 9

(+)-N,N-ジメチル-2-(2-ナフチル)-1-(3-トリメチルアセチルオキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 7 で得た(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ナフチル) エチルアミン 0.3g をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、トリエチルアミン 0.2g を加え、ピバロイルクロリド 0.14g のテ

トラヒドロフラン溶液を室温で滴下した後、24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=100:1)精製し、淡黄色油状物0.25g(収率65%)を得た。これを酢酸エチル 2mlに溶解し、21% HCl-AcOEt溶液を加え、(+)-N,N-ジメチル-2-(2-ナフチル)-1-(3-トリメチルアセチルオキシフェニル)エチルアミン塩酸塩を無色粉末として0.21g 得た。

mp: 175-177°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2972, 1750, 1149, 1113

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> · HCl · 1/5H<sub>2</sub>O

理論値: C, 72.26 ; H, 7.37 ; N, 3.37

実測値: C, 72.27 ; H, 7.33 ; N, 3.65

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 106.29 (C=0.747, メタノール)

実施例 79と同様にして実施例 80～81の化合物を得た。

#### 実施例 80

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-メトキシメチルフェニル)-1-(3-トリメチルアセチルオキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

mp: 124-127°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2973, 1746, 1150, 1117

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> · HCl

理論値: C, 68.05 ; H, 7.95 ; N, 3.45

実測値: C, 67.75 ; H, 7.94 ; N, 3.55

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 91.44 (C=0.807, メタノール)(93%ee)

#### 実施例 81

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3-トリメチルアセチルオキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

ルアセチルオキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 155-158°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2973, 1755, 1456, 1144, 1113元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ 

理論値: C, 68.64 ; H, 8.16 ; N, 3.34

実測値: C, 68.51 ; H, 8.31 ; N, 3.36

 $[\alpha]_D^{20} = 86.88$  (C=0.755, メタノール)(74%ee)

## 実施例 8 2

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-アセチルサリシロイルオキシフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 4 6 で得られた (+)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミン 300mg を塩化メチレン 5ml に溶かし、トリエチルアミン 0.7ml を加えた。氷冷攪拌下、アセチルサルシロイルクロリド 218mg の塩化メチレン 3ml 溶液をゆっくり滴下した。その後、室温で一夜攪拌し、反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を除去し、塩化メチレンを留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製し、目的化合物 420mg を無色油状物として得た。

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 1769, 1774, 1485, 1231, 1194, 1053, 756元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 

理論値: C, 66.92 ; H, 6.52 ; N, 2.79

実測値: C, 66.97 ; H, 6.74 ; N, 3.04

## 実施例 8 3

(+)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3-N-n-プロ

ビルカルバモイルオキシフェニル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 4 6 で得た (+)-N,N- ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3- ヒドロキシフェニル) エチルアミン 300mgにn-プロピルイソシアネート 170mgを加え、トルエン 5 mlに溶かし、4 時間加熱還流した。トルエンを留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50:1 ) で精製し、目的化合物 370mgを無色油状物として得た。これを酢酸エチル 6mlに溶解し、21% HCl-AcOEt溶液 2mlを加え溶媒を減圧留去し、塩酸塩とした。  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 1730, 1518, 1487, 1456, 1225, 1098, 700

元素分析 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値 : C, 64.25 ; H, 7.97 ; N, 6.51

実測値 : C, 64.11 ; H, 8.31 ; N, 6.56

実施例 8 4(+)-N,N-ジメチル-1-(3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)-2-(4- エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

60% 水素化ナトリウム 45.2mgをテトラヒドロフラン 1mlに懸濁させ、実施例 4 6 で得られた (+)-N,N- ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3- ヒドロキシフェニル) エチルアミン 338mgのテトラヒドロフラン溶液 3mlを加えた。室温で10分間攪拌後、N,N-ジメチルカルバモイルクロライド 146mgのテトラヒドロフラン溶液 2 mlを滴下し、そのまま1 時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフランを減圧留去し、残さに水 5mlを加え酢酸エチル(5mlx3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物の(+)-N,N-ジメチル-1-(3-N,N-ジメチルカルバモイルオ

キシフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル)エチルアミン 410 mgを得た。これを酢酸エチル 6mlに溶解し、21%塩酸-酢酸エチル溶液 2mlを加え、溶媒を減圧留去した後、残さにエーテルを加え結晶化させ、グラスフィルターにて濾過し、乾燥して目的化合物 308 mgを無色結晶として得た。

mp: 109-110°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2870, 1725, 1387, 1237, 1171, 1117

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 63.53; H, 7.75; N, 6.73

実測値: C, 63.49; H, 7.71; N, 6.83

実施例 8 4 と同様にして次の化合物を合成した。

#### 実施例 8 5

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1721, 1389, 1238, 1171

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 62.75; H, 7.52; N, 6.97

実測値: C, 62.58; H, 7.55; N, 6.90

$[\alpha]^{20}_D = 96.35$  (C=1.071, メタノール)(93%ee)

#### 実施例 8 6

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-エトキシカルボニルオキシフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

アルゴン気流下、60% 水素化ナトリウム 62mgを乾燥テトラヒドロフラン 1mlに懸濁し、実施例 4 7 で得られた(+)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシメチルフェニル)エチルア

ミン 500mgの乾燥テトラヒドロフラン溶液 3mlを滴下した。10分間室温で攪拌後、クロロギ酸エチルの乾燥テトラヒドロフラン溶液 2mlをゆっくりと滴下した。室温で30分攪拌後、反応液を水でうすめ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水洗し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=100:1)で精製し、目的化合物 544mgを無色油状物として得た。得られた油状物は、21% HCl-AcOEt溶液で塩酸塩とし、無色結晶を得た。

mp. 140-143°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2651, 1757, 1262, 1229

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> · HCl

理論値: C, 64.03 ; H, 7.16 ; N, 3.56

実測値: C, 64.01 ; H, 7.08 ; N, 3.66

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 93.93 (C=0.747, メタノール)(93%ee)

実施例 8 6 と同様にして次の化合物を得た。

#### 実施例 8 7

(+)-N,N-ジメチル-1-(3-エトキシカルボニルオキシフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

mp: 144-145°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2977, 1759, 1614, 1371, 1260, 1229, 1098, 781

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

理論値: C, 63.37 ; H, 7.49 ; N, 3.36

実測値: C, 63.61 ; H, 7.52 ; N, 3.38

#### 実施例 8 8

(+)-N,N-ジメチル-1-[3-(2-アミノベンゾイルオキシ)フェニル]-

2-(4- エトキシメチルフェニル) エチルアミン 二塩酸塩

実施例 4 6 で得られた(+)-N,N-ジメチル-2-(4-エトキシメチルフェニル)-1-(3- ヒドロキシフェニル) エチルアミン 300mgと無水イサト酸 196mgのN,N-ジメチルホルムアミド溶液 3mlに4-ジメチルアミノピリジン 122mgを加え、80℃で4時間攪拌した。室温まで放冷し、反応液を水でうすめ酢酸エチルで抽出した。有機層は水洗し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=40:1)で精製し、目的化合物 407mgを無色油状物として得た。得られた油状物は21% HCl-AcOEt溶液で塩酸塩とした。

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2973, 1740, 1489, 1229, 749

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 2HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

理論値: C, 62.40 ; H, 6.65 ; N, 5.60

実測値: C, 62.26 ; H, 6.86 ; N, 5.63

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 99.08 (C=0.547, メタノール)

## 実施例 8 9

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

(1) 2-ヒドロキシ-4-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) トルエン

3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸 7.00gとN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 4.94gをN,N-ジメチルホルムアミド45mlに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 8.9mlを加えた。10分攪拌後、反応液を氷冷し、ジエチルリン酸シアニド 8.07g、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン 8.0mlを滴下した。室温に昇温し12時間攪



拌後、反応液を水でうすめ、酢酸エチルで抽出した。有機層は10%塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧留去し、橙色油状物 8.84gを得た。

(2) 3-(メトキシメトキシ)-4-メチルベンズアルデヒド

2-ヒドロキシ-4-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)トルエン 8.84g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 8.7mlをジクロロメタン 45mlに溶解し、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル 3.8mlのジクロロメタン溶液20mlを滴下した。室温で12時間攪拌後、反応液を水にあげ、有機層を分離した。無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を濃縮し2-(メトキシメトキシ)-4-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)トルエン 7.12gを橙色油状物として得た。アルゴン気流下、上記油状物 7.12gを無水テトラヒドロフラン70mlに溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液)45mlをゆっくりと滴下し、1時間攪拌後、水を加えた。不溶物を濾別後、有機層を分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、淡黄色油状物 4.93gを得た。

(3) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル)エチルアミン 塩酸塩

3-(メトキシメトキシ)-4-メチルベンズアルデヒドを用いて参考例3及び実施例1と同様にして目的化合物を得た。

mp. 203-204°C

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3110, 2975, 1455, 1271, 1123

元素分析：C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> · HCl

理論値：C, 68.65 ; H, 8.07 ; N, 4.00

実測値 : C, 68.70 ; H, 7.95 ; N, 4.11

実施例 90

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-(4-  
エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

(1) 3-クロロ-5-メトキシフェニル トリフルオロメタンスルホナート

3-クロロ-5-メトキシフェノール 15.00g をピリジンに溶解し、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 29.36g を滴下した。室温に昇温し、2 時間攪拌後、反応液を水で薄めエーテルで抽出した。10% 塩酸、水で洗浄後無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去すると淡黄色油状物 27.34g が得られた。

(2) 3-クロロ-5-メトキシ安息香酸 メチルエステル

3-クロロ-5-メトキシフェニル トリフルオロメタンスルホナート 27.34g、酢酸パラジウム(II) 2.11g、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン 3.88g、トリエチルアミン35ml、メタノール 200ml、1,2-ジクロロエタン 100mlおよびジメチルスルホキシド 180ml を混合し、一酸化炭素をバブリングさせた。70℃に加熱し、2 時間攪拌後バブリングをやめ、さらに12時間攪拌した。反応液を水で薄めエーテルで抽出し、10% 塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水で洗浄後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、淡黄色油状物 17.67g を得た。

(3) 3-クロロ-5-ヒドロキシ安息香酸

3-クロロ-5-メトキシ安息香酸メチルエステル16.67gを酢酸 160 mlに溶解し、48% 臭化水素酸 160mlを加えた。120 °Cで9 時間攪拌

後、反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取した。母液はエーテル：酢酸エチル(1:1)で抽出後、溶媒を留去し、褐色結晶を得た。上述の結晶を合わせ47% 臭化水素酸 100ml、酢酸 160mlを加え、130℃でさらに4時間攪拌した。反応液を放冷後、氷水を加え析出した結晶を濾取し、淡褐色結晶 9.84gを得た。

(4) (±)-N,N-ジメチル-1-(3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

3-クロロ-5-ヒドロキシ安息香酸を実施例89と同様にして、目的化合物ヲ得た。

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 1599, 1456, 1283, 1100

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 61.03 ; H, 6.85 ; N, 3.75

実測値: C, 60.92 ; H, 6.90 ; N, 3.93

#### 実施例 9 1

(±)-N,N-ジメチル-1-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-(4-エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

原料の2-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒドは H. H. Hodgson らの方法[J. Chem. Soc., 149(1926)]に従い合成し、これを用いて参考例3及び実施例1と同様にして、目的化合物を得た。

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 1480, 1294, 1098, 818

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 60.16 ; H, 6.90 ; N, 3.69

実測値: C, 60.36 ; H, 6.90 ; N, 3.88

#### 実施例 9 2

(±)-N,N-ジメチル-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-

- エトキシメチルフェニル) エチルアミン 塩酸塩

原料の4-フルオロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒドは、K. L. Kirkらの方法[J. Med. Chem., 29, 1982(1986)]に従い合成し、これを用いて参考例3及び実施例1と同様にして目的化合物を得た。

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3569, 1509, 1289, 1119

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 62.89; H, 7.22; N, 3.86

実測値: C, 62.80; H, 7.13; N, 4.06

実施例 9 3

(±)-N,N-ジメチル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 塩酸塩

実施例1(2)で得た化合物を臭化水素酸で加熱処理し、さらに常法により塩酸塩として目的化合物を得た。

mp: 168-171°C

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 1615, 1592, 1460, 1516, 1460, 1266, 1229

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$

理論値: C, 62.84; H, 6.70; N, 4.58

実測値: C, 62.81; H, 7.09; N, 4.44

試験例 1

結合実験 (オピオイド受容体サブタイプ選択性)

方法

ラット脳(小脳を除く)、又はモルモット小脳をトリス塩酸緩衝液(50mM、pH 7.4)中でホモジナイズし、40,000g、20分間遠心分離後、沈渣を緩衝液に懸濁させたものを膜標品とした。

[ $^3\text{H}$ ]結合実験は、 $\mu$ -オピオイド受容体についてはラット脳膜標

品に対する [ $^3\text{H}$ ]DAMGO([D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>]enkephalin 2nM) 結合、 $\delta$ -オピオイド受容体についてはラット脳膜標品に対する [ $^3\text{H}$ ]DPDPE-Cl (cyclic([D-Pen<sup>2</sup>, p-Cl-Phe<sup>4</sup>, D-Pen<sup>5</sup>]enkephalin) 1nM) 結合、 $\kappa$ -オピオイド受容体についてはモルモット小脳膜標品に対する [ $^3\text{H}$ ]EKC(ethylketocyclazocine 0.5nM) 結合あるいは [ $^3\text{H}$ ]CI-977

[(5R)-(5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 8 $\beta$ )-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4.5]デカ-8-イル]-4-ベンゾフランアセタミド モノ塩酸塩 0.5nM] 結合により行った。これらの結合に対する被験物質の阻害作用を調べ、各オピオイド受容体サブタイプに対する被験物質の親和性 ( $K_i$  値) を求めた。対照化合物としては、 $\mu$ オピオイド受容体アゴニストである麻薬性鎮痛剤のモルヒネ、ペプチド性の  $\delta$ -アゴニストである DPDPE(試薬)、鎮痛剤のレフェタミン、 $\delta$ -アンタゴニストであるナルトルインドール(試薬)を用いた。結果を表 1 に示した。

## 試験例 2

### 結合実験 (ナトリウム係数)

#### 方法

ラット脳 (小脳を除く) をトリス塩酸緩衝液 (50mM, pH 7.4) 中でホモジナイズし、40,000g、20分間遠心後、沈澱を緩衝液に懸濁させたものを膜標品とした。

ラット脳膜標品に対する [ $^3\text{H}$ ]ナルトルインドール (0.2nM) 結合に対する被験物質の阻害作用を、 $\text{Na}^+$  (100mM) 存在下あるいは非存在下で調べた。被験物質のナトリウム係数は、 $\text{Na}^+$  存在下における被験物質の  $K_i$  値を、 $\text{Na}^+$  非存在下の  $K_i$  値で除算して求めた。結果を表 1 に示した。

表1 オピオイド受容体結合阻害作用

被験薬物 (実施例 No.)	pKi (M)			$\delta$ -選択性 (Ki値の比)		Na 係数
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	$\mu/\delta$	$\kappa/\delta$	
実施例7 (+)体	5.90	8.15	5.97	177	151	8.5
実施例12 (+)体	6.56	8.38	6.66	67	53	2.9
実施例24 (-)体	6.89	8.50	6.69	41	66	8.4
実施例44 (+)体	6.04	8.57	6.42	340	143	3.3
実施例46 (+)体	6.27	8.06	6.32	61	54	3.0
モルヒネ	8.18	6.64	6.74	0.03	0.8	—
DPDPE	6.03	8.17	< 5.5	138.0	> 500	12.4
レフェタミン	6.72	5.93	5.69	0.16	1.7	—
ナルトルインドール	7.63	9.72	7.96	123.0	57.5	0.94

本発明化合物は、 $\delta$ -オピオイド受容体に対してKi値が10nM以下の高い親和性を示した。さらに $\mu$ -オピオイド受容体に比し、41～340倍の $\delta$ -選択性を示した。これは、ペプチド性のDPDPEと同等ないし同等以上の高い $\delta$ -親和性および選択性であった。 $\delta$ -親和性及び選択性がどちらも高いことから、本発明化合物は、免疫賦活剤及び／又は頻尿・尿失禁治療剤として用いることができるものと示唆される。

オピオイド受容体結合実験において、ナトリウムイオンの存在によりアゴニストの親和性は低下し、アンタゴニストの親和性は変化しないことが知られている。本発明化合物は2.9～8.5のナトリウム係数を示し、ナトリウムイオンの存在により親和性が低下し、 $\delta$ -アゴニスト作用を有することが示唆された。対照化合物のDPDPE ( $\delta$ -アゴニスト)のナトリウム係数は12.4とナトリウムイオンの存在により親和性の低下を示したのに対し、ナルトルインドール

( $\delta$ -アゴニスト)のそれは1以下の値を示し、親和性の低下を示さなかった。

### 試験例 3

#### $\delta$ -オピオイド受容体発現細胞におけるcAMP産生の抑制作用

クローン化ヒト $\delta$ -オピオイド受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣上皮細胞を用いた。同細胞を培養した5mM IBMXを含むメディウム中に100  $\mu$ Mの水溶性フォルスコリンを加えインキュベート(37°C、3分間)し、氷冷したトリス/EDTA緩衝液を加え反応を停止させた。細胞内に産生したcAMP量は、cAMP依存性プロテインキナーゼへの[3H]cAMP結合に対する阻害効果を測定することにより求めた。被験物質を反応液中に共存させ、cAMP産生に対する作用を検討した。その結果、実施例20(-)体および34(+)体は、cAMP産生に対してIC<sub>50</sub>値がそれぞれ16.7および2.8nMの抑制作用を示し、強い $\delta$ -アゴニスト活性を有することが示された。

### 試験例 4

#### 急性毒性試験

7週齢の雄性SD系ラットを1群4例として用いた。前日(16-18時間前)より絶食した後、実施例46の化合物をゾンデを用いて経口投与し、以後7日間における死亡例数の有無を観察した。その結果、250mg/kg投与においては死亡例は観察されず、異常所見も認められなかった。

#### 産業上の利用可能性

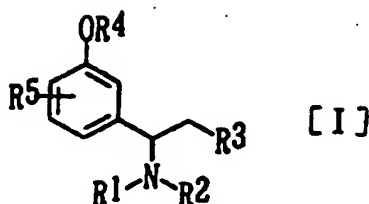
本発明化合物は、対照化合物に比較して $\delta$ オピオイド受容体に対して極めて強く選択的に結合し、かつアゴニスト活性を示すことから、非依存性の鎮痛剤、免疫賦活剤、排尿コントロール剤として、

種々の痛み、免疫不全、頻尿、尿失禁の治療及び予防に用いることができる。



## 請求の範囲

## 1. 次の一般式〔I〕



で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はその溶媒和物。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は、同一又は異なって、アルキル又はアルケニルを表す。 $R^3$  は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。かかる芳香族複素環基は、窒素、酸素又は硫黄からなるグループから選択されたヘテロ原子を一つ以上含む。 $R^4$  は、水素、アシル、アルコキシカルボニル、又は一個若しくは二個のアルキルで置換されていてもよいカルバモイルを表す。 $R^5$  は、水素、ハロゲン又はアルキルを表す。

2.  $R^3$  が無置換、又はアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、トリフルオロアルキル、アシル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ハロゲンで置換されていてもよいアルコキシカルボニル、又は、アルキル、アラルキル及びアルコキシからなる群から選択される一個又は同一若しくは異なった二個の置換基により置換されていてもよいカルバモイル若しくはスルファモイルで置換されたアリール基又は芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

3.  $R^1$ 、 $R^2$  が炭素数1～4のアルキルで、 $R^3$  が置換されたアリールで、 $R^5$  が水素である請求項1記載の化合物。

4.  $R^1$ 、 $R^2$  がメチルで、 $R^3$  がアルコキシ、アルコキシアルキ

ル、アシル、アルコキシカルボニル、又はフッ素で置換されていてもよいナフタリルで置換されたアリールで、 $R^5$  が水素である請求項 1 又は請求項 2 記載の化合物。

5. 請求項 1 ～ 4 記載の化合物を有効成分とする医薬。

6. 医薬が  $\delta$ -オピオイド受容体アゴニストである請求項 4 記載の医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00086

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl. <sup>6</sup> C07C215/50, C07C217/70, C07C217/48, C07C237/30, C07C229/38, C07C323/32, C07C225/16, C07C219/28, C07D295/18, C07D307/88, C07D215/12, A61K31/135, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>6</sup> C07C215/50, C07C217/70, C07C217/48, C07C237/30, C07C229/38, C07C323/32, C07C225/16, C07C219/28, C07D295/18, C07D307/88, C07D215/12, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 50-105677, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), August 20, 1975 (20. 08. 75) (Family: none)	1 - 4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search May 13, 1996 (13. 05. 96)		Date of mailing of the international search report May 21, 1996 (21. 05. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/00086

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/34, A61K31/47

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/135, A61K31/34, A61K31/47

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C215/50, C07C217/70, C07C217/48, C07C237/30, C07C229/38, C07C323/32, C07C225/16, C07C219/28, C07D295/18, C07D307/88, C07D215/12, A61K31/135, A61K31/34, A61K31/47

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C215/50, C07C217/70, C07C217/48, C07C237/30, C07C229/38, C07C323/32, C07C225/16, C07C219/28, C07D295/18, C07D307/88, C07D215/12, A61K31/135, A61K31/34, A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 50-105677, A (大日本製薬株式会社) 20. 8月. 1975 (20. 08. 75) (ファミリーなし)	1~4

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 05. 96

国際調査報告の発送日

21.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁 査官 (権限のある職員)

脇 村 善 一



4H

7457

電話番号 03-3581-1101 内線 3442

